

# INTOXICATIONS DU CHEVAL PAR LES SÉNEÇONS

---

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2005  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Blanche, Laure PASSEMARD**

Née, 16 janvier 1977 à ARGENTEUIL (Val d'Oise)

---

**Directeur de thèse : Mme le Docteur Nathalie PRIYMENKO**

---

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Claude MOULIS**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**  
**M. Youssef TAMZALI**

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Ingénieur de recherches à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Toulouse, 2005

NOM : PASSEMARD

PRÉNOM : Blanche

TITRE : LES INTOXICATIONS DU CHEVAL PAR LES SÉNEÇONS.

Les cas d'intoxication par les séneçons sont de plus en plus rencontrés, en France, chez le cheval. Ceci est lié à la prolifération de deux espèces dans les prés, le séneçon du Cap (*Senecio inaequidens*) et le séneçon de Jacob (*Senecio jacobaea*). Ces plantes renferment des alcaloïdes pyrrolizidiniques hépatotoxiques qui engendrent, après une ingestion régulière, des lésions irréversibles, souvent mortelles, exprimées après une phase clinique silencieuse. Le délai d'expression des symptômes, le manque de spécificité des signes cliniques et des examens biochimiques rendent le diagnostic difficile. Il est nécessaire de réaliser un examen histopathologique du foie pour le confirmer.

Douze cas cliniques ont été étudiés grâce aux réponses obtenues à un questionnaire envoyé à des praticiens en France. Les résultats obtenus sont proches des données bibliographiques disponibles et témoignent de la nécessité de communiquer à grande échelle sur les moyens de prévenir cette intoxication mortelle.

MOTS CLES : cheval- intoxications- médecine vétérinaire- plantes toxiques- *Senecio inaequidens*- *Senecio jacobaea*- séneçon du Cap- séneçon de Jacob- toxicité.

---

Equine poisoning by *Senecio*

Cases of equine poisoning by *Senecio* are increasingly common in France. These are due to proliferation of two species in the fields, narrow-leaved ragwort (*Senecio inaequidens*) and tansy ragwort (*Senecio jacobaea*). These plants contain hepato-toxic pyrrolizidine alkaloids which, if ingested regularly cause irreversible, often lethal lesions following a silent clinical phase. The delay in the appearance of clinical symptoms, the lack of specificity in the clinical signs and in the biochemical examinations make diagnosis difficult. It is necessary to effect a histopathological examination of the liver in order to confirm the diagnosis.

Twelve cases were studied using the replies obtained from a questionnaire sent to veterinarians in France. The results obtained were close to the available bibliographic data and show the need for widespread communication on the preventive measures necessary to avoid lethal intoxication.

KEY WORDS: horse- intoxication- *Senecio inaequidens*- *Senecio jacobaea*- tansy ragwort- narrow leaved ragwort- toxic plants- toxicity-veterinary medicine.

MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE  
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

Directeur	: M.	<b>P. DESNOYERS</b>
Directeurs honoraires.....	: M.	<b>R. FLORIO</b>
	M.	<b>J. FERNEY</b>
	M.	<b>G. VAN HAVERBEKE</b>
Professeurs honoraires.....	: M.	<b>A. BRIZARD</b>
	M.	<b>L. FALIU</b>
	M.	<b>C. LABIE</b>
	M.	<b>C. PAVAU</b>
	M.	<b>F. LESCURE</b>
	M.	<b>A. RICO</b>
	M.	<b>A. CAZIEUX</b>
	Mme	<b>V. BURGAT</b>
	M.	<b>D. GRIESS</b>
	M.	<b>J. CHANTAL</b>
	M.	<b>J.-F. GUELF</b>
	M.	<b>M. ECKHOUTTE</b>

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

---

- M. **CABANIE Paul**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **DARRE Roland**, *Productions animales*  
M. **DORCHIES Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **TOUTAIN Pierre-Louis**, *Physiologie et Thérapeutique*

**PROFESSEURS 1<sup>ère</sup> CLASSE**

---

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*  
M. **BODIN ROZAT DE MANDRES NEGRE Guy**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
M. **BRAUN Jean-Pierre**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. **DELVERDIER Maxence**, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. **MARTINEAU Guy-Pierre**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*  
M. **MILON Alain**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*  
M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*  
M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*  
M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

**PROFESSEURS 2<sup>e</sup> CLASSE**

---

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*  
M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*  
M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les industries agro-alimentaires*  
M. **DUCOS Alain**, *Zootechne*  
M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*  
M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*  
M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
Mme **KOLF-CLAUW Martine**, *Pharmacie -Toxicologie*  
M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*  
M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*  
M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*

**PROFESSEUR ASSOCIE**

---

- M. **HENROTEAUX Marc**, *Médecine des carnivores*

**INGENIEUR DE RECHERCHES**

---

- M. **TAMZALI Youssef**, *Responsable Clinique équine*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE**

---

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*  
M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

## MAÎTRE DE CONFERENCES HORS CLASSE

---

M. JOUGLAR Jean-Yves, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour*

## MAÎTRE DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

---

M. ASIMUS Erik, *Pathologie chirurgicale*  
M. BAILLY Jean-Denis, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
M. BERGONIER Dominique, *Pathologie de la Reproduction*  
M. BERTAGNOLI Stéphane, *Pathologie infectieuse*  
Mme BOUCRAUT-BARALON Corine, *Pathologie infectieuse*  
Mlle BOULLIER Séverine, *Immunologie générale et médicale*  
Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, *Histologie, Anatomie pathologique*  
M. BOUSQUET-MELOU Alain, *Physiologie et Thérapeutique*  
Mme BRET-BENNIS Lydie, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
M. BRUGERE Hubert, *Hygiène et Industrie des Denrées Alimentaires d'Origine Animale*  
Mlle CADIERGUES Marie-Christine, *Dermatologie*  
Mme CAMUS-BOUCLAINVILLE Christelle, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
Mme COLLARD-MEYNAUD Patricia, *Pathologie chirurgicale*  
Mlle DIQUELOU Armelle, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. DOSSIN Olivier, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*  
M. FOUCRAS Gilles, *Pathologie du bétail*  
Mme GAYRARD-TROY Véronique, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*  
M. GUERIN Jean-Luc, *Productions animales*  
Mme HAGEN-PICARD Nicole, *Pathologie de la Reproduction*  
M. JACQUIET Philippe, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*  
M. JAEG Jean-Philippe, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. LYAZRHI Faouzi, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. MARENDI Marc, *Pathologie de la reproduction*  
M. MATHON Didier, *Pathologie chirurgicale*  
Mme MESSUD-PETIT Frédérique, *Pathologie infectieuse*  
M. MEYER Gilles, *Pathologie des ruminants*  
M. MONNEREAU Laurent, *Anatomie, Embryologie*  
Mme PRIYMENKO Nathalie, *Alimentation*  
Mme RAYMOND-LETRON Isabelle, *Anatomie pathologique*  
M. SANS Pierre, *Productions animales*  
Mlle TRUMEL Catherine, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*  
M. VERWAERDE Patrick, *Anesthésie, Réanimation*

## MAÎTRE DE CONFERENCES CONTRACTUELS

---

M. CASSARD Hervé, *Pathologie du bétail*  
N. DESMAIZIERES Louis-Marie, *Clinique équine*  
M. LEON Olivier, *Elevage et santé en productions avicoles et porcines*

## MAÎTRE DE CONFERENCES ASSOCIE

---

M. REYNOLDS Brice, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

## ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

---

M. CORBIERE Fabien, *Pathologie des ruminants*  
Mlle LACROUX Caroline, *Anatomie pathologique des animaux de rente*  
Mme MEYNADIER-TROEGELER Annabelle, *Alimentation*  
M. MOGICATO Giovanni, *Anatomie, Imagerie médicale*  
Mlle PALIERNE Sophie, *Chirurgie des animaux de compagnie*

## Table des matières

Table des matières _____	3
Table des illustrations _____	7
INTRODUCTION _____	9
I. ÉTUDE BOTANIQUE : LE SENECON DU CAP ET LE SENECON DE JACOB	11
I-1. <i>Senecio inaequidens</i> DC. (Séneçon du Cap) _____	11
I-1.1 Historique : introduction d'une plante envahissante _____	11
I-1.2 Description _____	11
I-1.2.1 Racine et tige _____	12
I-1.2.2 Feuilles _____	12
I-1.2.3 Inflorescence _____	12
I-1.2.4 Fruits _____	13
I-1.3 Reproduction et conditions de développement _____	13
I-1.4 Habitat et répartition en France _____	14
I-2. <i>Senecio jacobaea</i> L. (Séneçon de Jacob) _____	15
I-2.1 Description _____	15
I-2.1.1 Racine et tige _____	15
I-2.1.2 Feuilles _____	16
I-2.1.3 Inflorescence _____	16
I-2.1.4 Fruits _____	17
I-2.2 Reproduction et conditions de développement _____	17
I-2.3 Habitat et répartition en France _____	17
I-3. Autres espèces de séneçon en France _____	18
I-4. Caractères de toxicité _____	19
I-4.1 Les alcaloïdes pyrrolizidiniques et leur répartition dans la plante _____	19
I-4.1.1 Principe actif : les alcaloïdes pyrrolizidiniques _____	19
I-4.1.2 Les alcaloïdes présents dans le séneçon du Cap et le séneçon de Jacob _____	20
I-4.1.3 Parties toxiques _____	20
I-4.2 Métabolisme des AP chez l'animal _____	21
I-4.3 Circonstances d'intoxication _____	21
I-4.4 Espèces et organes cibles _____	22
I-4.4.1 Espèces cibles _____	22
I-4.4.2 Organes cibles _____	22
I-5. Moyens de prévention et de lutte _____	22
I-5.1 Les moyens non chimiques _____	23
I-5.1.1 Semer des graminées sur les sols nus après un incendie _____	23
I-5.1.2 Le sursemis sur les sols dégarnis _____	23
I-5.1.3 Limiter le surpâturage à proximité des foyers de séneçon _____	24
I-5.1.4 Arracher et brûler les pieds de séneçons _____	24
I-5.1.5 La lutte biologique : développement d'insectes ravageurs _____	24
I-5.2 Les moyens chimiques _____	28

II. SYNTHÈSE DES DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES DISPONIBLES SUR LES INTOXICATIONS DES CHEVAUX PAR LES SENECONS _____	30
II-1. Circonstances d'apparition de l'intoxication _____	30
II-1.1 Modes de contamination _____	30
II-1.1.1 Ingestion de plantes au pré _____	30
II-1.1.2 Ingestion de plantes présentes dans le fourrage _____	30
II-1.2 Mode d'action du toxique : pathogénie _____	30
II-1.2.1 La toxicité d'un point de vue chimique _____	31
II-1.2.1.1 Les différentes voies métaboliques _____	31
II-1.2.1.2 Caractéristiques d'un AP hépatotoxique _____	33
II-1.2.1.3 Facteurs de variation extrinsèques de la toxicité des AP _____	34
II-1.2.2 Les lésions _____	35
II-1.2.2.1 Lésions hépatocellulaires _____	35
II-1.2.2.2 Autres lésions _____	35
II-1.3 Seuils de toxicité _____	36
II-2. Données cliniques : signes cliniques et fréquence d'apparition _____	36
II-2.1 Signes généraux _____	36
II-2.1.1 Amaigrissement et anorexie _____	37
II-2.1.2 Léthargie et isolement _____	37
II-2.1.3 Œdème _____	37
II-2.1.4 Hyperthermie _____	37
II-2.2 Signes hépatiques _____	37
II-2.2.1 Ictère _____	38
II-2.2.2 Photosensibilisation _____	38
II-2.2.3 Signes nerveux : l'encéphalopathie hépatique ou encéphalose hépatique _____	38
II-2.3 Modification du transit _____	40
II-2.4 Signes respiratoires _____	41
II-2.5 Autres symptômes _____	41
II-2.6 Fréquence des différents symptômes _____	42
II-3. Diagnostic _____	42
II-3.1 Facteurs non spécifiques et leur variation lors d'intoxication au sénécon. _____	42
II-3.1.1 Biochimie _____	42
II-3.1.1.1 Enzymologie _____	42
II-3.1.1.1.1 Sorbitol Déshydrogénase (SDH) _____	43
II-3.1.1.1.2 Glutamate Déshydrogénase (GLDH) _____	43
II-3.1.1.1.3 Phosphatases alcalines (PAL) _____	43
II-3.1.1.1.4 Lactate Déshydrogénase (LDH) _____	44
II-3.1.1.1.5 Aspartate Amino-Transférase (ASAT) _____	44
II-3.1.1.1.6 Gamma Glutamyl Transférase (GGT) _____	44
II-3.1.1.2 Mesure de la bilirubinémie _____	45
II-3.1.1.3 Mesure des protéines sériques _____	46
II-3.1.1.4 Dosage des acides aminés plasmatiques _____	46
II-3.1.1.5 Ammoniémie _____	47
II-3.1.1.6 Glycémie _____	47

II-3.1.2 Hématologie	48
II-3.1.2.1 Numération- Formule	48
II-3.1.2.2 Tests de coagulation	48
II-3.1.3 Evaluation de la fonction hépatique	48
II-3.1.3.1 Test de clairance de la bromosulfophtaléine (BSP)	48
II-3.1.3.2 Les acides biliaires	49
II-3.1.4 Echographie hépatique	49
II 3.1.5 La Micrographie : témoin de l'ingestion du toxique du vivant de l'animal	50
II-3.2 Diagnostic de certitude : la biopsie hépatique	51
II-3.2.1 La biopsie hépatique chez le cheval	51
II-3.2.2 Lésions histopathologiques observées au niveau du foie	52
II-3.2.2.1 Mégalocytose	52
II-3.2.2.2 Hyperplasie biliaire	53
II-3.2.2.3 Cirrhose péri-cellulaire	53
II-3.2.2.4 Autres lésions hépatiques	53
II-3.2.2.5 Progression des lésions hépatiques	53
II-3.2.3 Lésions décrites sur d'autres organes	54
II-3.3 Diagnostic différentiel et diagnostic de certitude	54
II-4. Pronostic	56
II-4.1 Morbidité expérimentale et clinique	56
II-4.2 Valeur pronostique des paramètres biochimiques et hématologiques	57
II-4.3 Valeur pronostique de la biopsie hépatique	58
II-5. Conduite thérapeutique	59
II-5.1 Principe	59
II-5.2 Traitement palliatif : soutien de la fonction hépatique	60
II-5.3 Traitement spécifique	60
II-5.3.1 Lors d'encéphalose hépatique	60
II-5.3.2 Autres	61
III. ETUDE RETROSPECTIVE DE 12 CAS CLINIQUES	62
III-1. Matériels et méthodes : la mise en place d'un questionnaire	62
III-2. Description des cas	62
III-2.1 Cas 1 à 4	62
III-2.2 Cas 5	63
III-2.3 Cas 6 et 7	64
III-2.4 Cas 8 à 11	65
III-2.5 Cas 12	66
III-3. Etude synthétique des cas	66
III-3.1 Synthèse des commémoratifs	66
III-3.1.1 Répartition des sexes et des âges	66
III-3.1.2 Répartition géographique et moment d'apparition dans l'année	67
III-3.1.3 Habitat	67
III-3.1.4 Alimentation	67
III-3.1.5 Prédispositions individuelles, géographiques et climatiques	68

III-3.2 Synthèse clinique _____	68
III-3.2.1 Signes cliniques _____	68
III-3.2.2 Mode d'évolution _____	68
III-3.3 Synthèse des examens complémentaires _____	69
III-3.3.1 Examens hémato-biochimiques _____	69
III-3.3.2 Histopathologie _____	71
III-3.4 Synthèse des traitements réalisés et de leur résultat clinique _____	71
III-3.4.1 Démarche thérapeutique _____	71
III-3.4.2 Résultats _____	71
 IV. DISCUSSION _____	 72
IV-1. A propos de la difficulté du diagnostic _____	72
IV-1.1 Une pathologie peu connue _____	72
IV-1.2 Des signes cliniques peu spécifiques et différés dans le temps _____	72
IV-1.3 Des examens complémentaires peu spécifiques _____	73
IV-2. En pratique _____	73
IV-2.1 Un travail d'enquête _____	73
IV-2.2 Conduite à tenir _____	74
IV-2.3 Prévention et moyens de lutte _____	74
 CONCLUSION _____	 76
 BIBLIOGRAPHIE _____	 77
 Annexe 1 : Liste des sénéçons ayant provoqué des intoxications à travers le monde (liste non exhaustive) _____	 82
Annexe 2 : Structures des alcaloïdes pyrrolizidiniques détectés dans les sénéçons _____	83
Annexe 3 : Tableau récapitulatif des paramètres hépatobiliaires et valeur pronostique lors d'intoxication aux sénéçons. _____	85
Annexe 4 : Images microscopiques de l'épiderme inférieur des feuilles _____	86
Annexe 5 : Approche diagnostique de l'intoxication par du sénéçon _____	88
Annexe 6 : Questionnaire mis en place pour l'enquête épidémiologique _____	89



## Table des illustrations

<i>Figure 1 : Cycle de développement de Senecio inaequidens</i>	13
<i>Figure 2 : Cartes de répartition de Senecio inaequidens en France</i>	15
<i>Figure 3 : Carte de répartition de Senecio jacobaea en France</i>	18
<i>Figure 4 : Cycle de Tyria jacobaeae</i>	25
<i>Figure 5 : Evolution du nombre de feuilles par plantule de séneçon du Cap</i>	27
<i>Figure 6 : Evolution de la hauteur des plantules de séneçon du Cap</i>	27
<i>Figure 7 : Les 3 voies métaboliques des alcaloïdes pyrrolizidiniques</i>	32
<i>Figure 8 : Réaction chimique d'un pyrrole avec un nucléophile</i>	32
<i>Figure 9 : Structure d'un alcaloïde pyrrolizidinique hépatotoxique</i>	34
<i>Photo 1 : Jeune plant de Senecio inaequidens</i>	12
<i>Photo 2 : Inflorescence de Senecio inaequidens</i>	12
<i>Photo 3 : Akènes de Senecio inaequidens</i>	13
<i>Photo 4 : Pied adulte de Senecio jacobaea</i>	16
<i>Photo 5 : Feuilles de Senecio jacobaea</i>	16
<i>Photo 6 : Inflorescence de Senecio jacobaea</i>	17
<i>Photo 7 : Senecio vulgaris</i>	18
<i>Photo 8 : Tyria jacobaeae</i>	25
<i>Photo 9 : Chenille de Tyria jacobaeae</i>	25



## INTRODUCTION

Depuis quelques années, deux types de séneçon, le séneçon du Cap (*Senecio inaequidens*) et le séneçon de Jacob (*Senecio jacobaea*) constituent en France, de par leur expansion fulgurante, non seulement une menace pour les chevaux mais aussi un véritable fléau écologique et agricole. Dans certaines régions où ils sont présents à de fortes densités, les cas d'intoxication de chevaux ne cessent de se multiplier. Il s'agit d'une intoxication chronique, insidieuse et fréquemment mortelle, encore très mal connue des praticiens et surtout des propriétaires, qui ignorent trop souvent ces plantes qui décorent leurs prés et leurs paddocks. Les alcaloïdes pyrrolizidiniques contenus dans ces plantes sont des molécules hépatotoxiques. Ils provoquent des lésions irréversibles du tissu hépatique.

Notre travail portera d'abord sur l'étude botanique de ces plantes, puis nous effectuerons une synthèse des données bibliographiques disponibles sur les intoxications des chevaux par le séneçon. Ensuite, nous mènerons une étude rétrospective sur douze cas d'intoxication de chevaux en France, en comparant nos observations avec celles de la bibliographie. Enfin, nous discuterons de l'ensemble des données recueillies et des conclusions à en tirer.



# I. ÉTUDE BOTANIQUE : LE SENECON DU CAP ET LE SENECON DE JACOB

## I-1. *Senecio inaequidens* DC. (Séneçon du Cap)

### I-1.1 Historique : introduction d'une plante envahissante

Le séneçon du Cap (*Senecio inaequidens* DC.) a été introduit en France vers 1936 via le commerce des toisons lainières en provenance d'Afrique du sud. Mazamet dans le Tarn (66) et Calais (61) furent les villes d'introduction.

Originnaire de la région du Sotho (Port Élisabeth) en Afrique du Sud, cette plante fut importée involontairement via la contamination des toisons par les akènes (5, 35, 45, 46). Après une phase d'installation discrète de plusieurs décennies, le séneçon du Cap a commencé à envahir la France vers 1992 et se répand aujourd'hui à un rythme inquiétant.

C'est une plante qualifiée d'« envahissante », car, d'origine exotique (Afrique du sud), elle prolifère dans les milieux semi-naturels et naturels loin de ce territoire d'origine. Comme toute plante envahissante, elle répond à différents critères :

- elle se reproduit efficacement, avec une période de reproduction et de floraison extrêmement longue. Elle s'adapte à tous les climats, ne craint pas le froid et se contente de sols pauvres.

- sa propagation est favorisée par des akènes anémophiles très facilement disséminés et par des perturbations d'origine naturelle et humaine (incendie, déforestation).

Le séneçon du Cap se répand donc vite et bien, et sa propagation est favorisée par l'homme. Sa robustesse, son fort potentiel de prolifération et sa toxicité font d'elle une plante nuisible pour l'environnement en diminuant, à la fois de la bio-diversité végétale et la valeur pastorale des terres agricoles. Le Conservatoire Botanique National Méditerranéen de Porquerolles classe le séneçon du Cap dans la liste 1 des Xénophytes (plantes d'origine étrangère) ; c'est à dire parmi les « espèces invasives avérées présentant un danger pour l'environnement », et « the European and Mediterranean Plant Protection Organization » (EPPO), réunissant 46 pays d'Europe et de la région méditerranéenne, vient de classer le séneçon du Cap sur leur « Alert List »<sup>1</sup>.

### I-1.2 Description

*Senecio inaequidens* DC. appartient à l'embranchement des Anthophytes, à la classe des Dicotylédones, à la sous-classe des Angiospermes et à la famille des Astéracées (ou Composées).

C'est une plante herbacée vivace présentant un port en boule. Elle est pluriannuelle et a une durée de vie pouvant aller de 5 à 10 ans.

---

<sup>1</sup> [[www.eppo.org/QUARANTINE/Alert\\_List/invasive\\_plants/Senecio\\_inaequidens.htm](http://www.eppo.org/QUARANTINE/Alert_List/invasive_plants/Senecio_inaequidens.htm)].

Le nom « *Senecio* » vient de « *Senex* », qui signifie « vieillard ». A maturité, les capitules se retrouvent hérissés de poils blancs qui sont les prolongements des fruits (akènes) ; d'où ce nom.

« *Inaequidens* » représente les dents inégales qui caractérisent ses feuilles irrégulières.

### **I-1.2.1 Racine et tige**

Les racines sont superficielles. Les tiges, qui sont ramifiées, s'élèvent en moyenne à une hauteur de 40 à 80 cm mais peuvent aller jusqu'à 110 cm (photo I). A sa base, la tige est couchée; elle se redresse ensuite.



**Photo 1 : Jeune plant de *Senecio inaequidens***

### **I-1.2.2 Feuilles**

Les feuilles sont alternes et linéaires. Elles mesurent de 3 à 14 cm de long et de 3 à 4 mm de large et portent quelques dents courtes et irrégulières. A leur aisselle les feuilles sont souvent munies d'un groupe de petites feuilles filiformes.

### **I-1.2.3 Inflorescence**

L'inflorescence est en capitule. Les capitules jaune doré, de 1,8 à 2,5 cm de diamètre, comprennent 12 à 14 ligules (pétales) étalées ou réfléchies (photo 2).



**Photo 2 : Inflorescence de *Senecio inaequidens***

Les capitules sont groupés en corymbes irréguliers et ramifiés. La plante fleurit de mai à décembre. Un plant bien développé possède 80 à 100 capitules.

#### I-1.2.4 Fruits

Les fruits sont des akènes de 5 mm de long, de couleur blanc argenté, soyeux et très légers (photo 3). Ces dernières caractéristiques leur confèrent une formidable capacité de dissémination par le vent (caractère dit « anémophile »).



Photo 3 : Akènes de *Senecio inaequidens*

### I-1.3 Reproduction et conditions de développement

Le pied adulte entame une période de floraison en mai qui se poursuit jusqu'en décembre. Les akènes sont formés de juin à janvier puis disséminés à l'aide du vent, des cours d'eau et des animaux (figure 1).

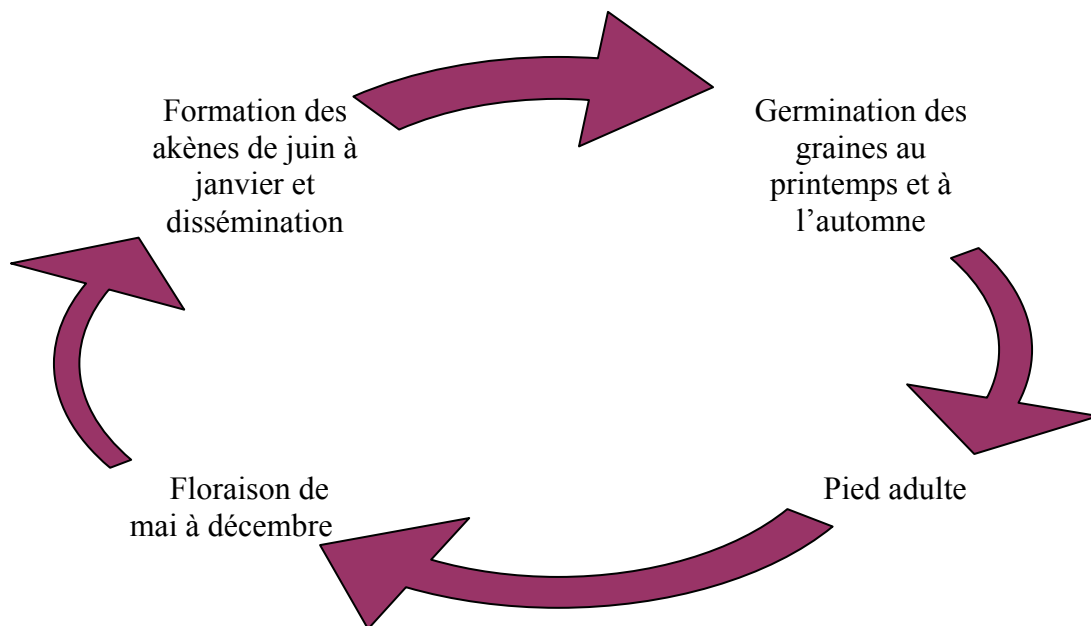


Figure 1: Cycle de développement de *Senecio inaequidens*

Les graines (10 000 graines par an et par plant) germent au printemps suivant et jusqu'à l'automne pour donner chacune un nouveau pied adulte. Les plantes étant pluriannuelles, ce cycle peut se répéter pendant 5 à 10 ans.

Peu exigeant, le séneçon du Cap fait preuve d'une grande capacité de développement et d'une grande facilité d'adaptation. Outre son efficacité considérable à se disséminer, qui lui permet d'augmenter son aire de répartition géographique, sa germination est rapide et peut avoir lieu tout au long de l'année avec des pics au printemps et à l'automne. Les akènes sont très résistants et survivraient à des températures de -15 à -20°C (1).

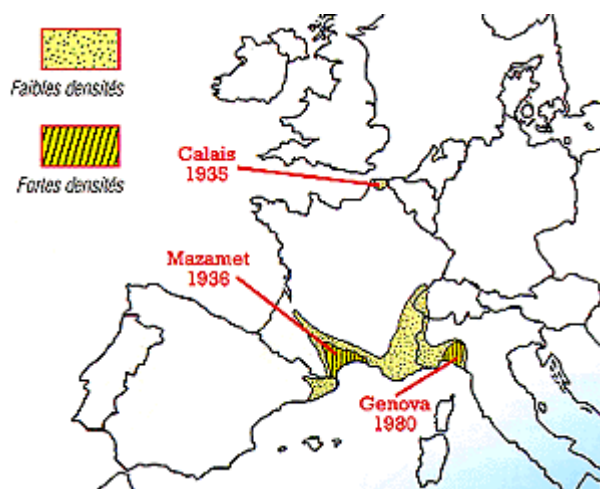
Le séneçon du Cap se développe indifféremment sur des substrats acides ou calcaires, en terrain dur ou inondé. Il exige un terrain dénudé ou faiblement recouvert. S'installant préférentiellement dans les zones ensoleillées du bassin méditerranéen, il se retrouve aujourd'hui un peu partout en France. Le séneçon du Cap est originaire des hauts plateaux d'Afrique du Sud (1400 à 2800 m). Il s'est naturalisé dans d'autres régions à climat méditerranéen mais aussi dans des zones à climat atlantique et montagnard.

### I-1.4 Habitat et répartition en France

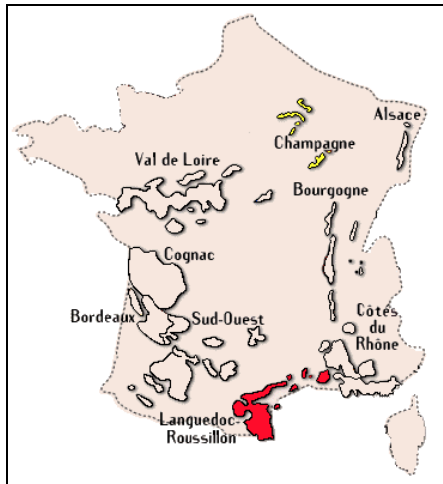
On retrouve le séneçon du Cap dans les milieux ouverts et souvent perturbés par l'homme (feu, pâturages intensifs...). En plaine comme en montagne, il se dissémine essentiellement le long des voies de communication comme les voies ferrées, les fossés, les bords de route, mais aussi dans les cultures, les friches et les jachères. Les zones ayant subi une déforestation ou un incendie en sont particulièrement riches. On peut également l'observer dans des milieux naturels comme les dunes, les anfractuosités des rochers, sur les falaises et en bord de mer, surtout en région Méditerranéenne.

Il concurrence la flore locale et gêne sa survie en étouffant les espèces endémiques et en occupant rapidement jusqu'à 80 % de l'espace.

Problématique dans le bassin méditerranéen, il colonise de manière inquiétante le bassin de la Loire, le Grand Sud-Ouest, l'Alsace, la Champagne et la Bourgogne (1, 14, 21) (figure 2).







■ forte densité

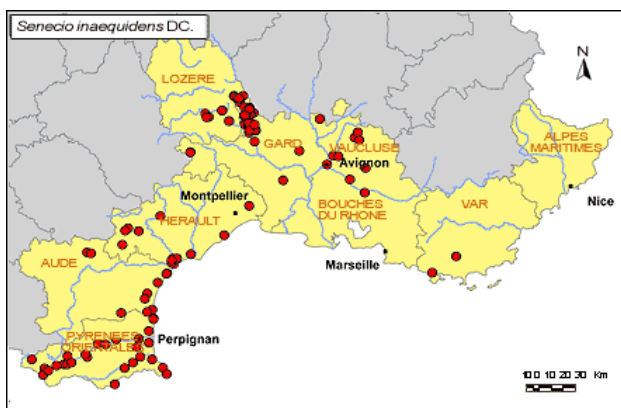


Figure 2 : Cartes de répartition du séneçon du Cap en France (d'après (1))

## I-2. *Senecio jacobaea* L. (Séneçon de Jacob)

### I-2.1 Description

*Senecio jacobaea* est une Dicotylédone appartenant à la famille des Composées ou Astéracées. Communément appelé « séneçon jacobée » ou « séneçon de Jacob », il se retrouve également sous le nom d'« Herbe de Saint-Jacques ». Cette plante est originaire d'Europe, et n'est donc pas, comme sa cousine le séneçon du Cap, qualifiée de plante envahissante.

Elle est très commune en France et largement répartie sur l'ensemble du territoire. Jusqu'au début du siècle ce séneçon fut employé comme antispasmodique et contre les aménorrhées fonctionnelles (56).

#### I-2.1.1 Racine et tige

Plante glabre ou pubescente d'une hauteur de 50 à 120 cm, la tige est ramifiée au sommet (photo 4), ainsi sa forme générale (en éventail) est très différente de celle du séneçon du Cap.



**Photo 4 : Pied adulte de *Senecio jacobaea***

### **I-2.1.2 Feuilles**

La plantule est munie de feuilles simples, elliptiques à ovales et régulièrement dentées. Les cotylédons sont allongés en forme de cuillère.

La plante adulte présente des feuilles alternes, glabres, à contour profondément pennatifidées, divisées en segments presque égaux, oblongs ou crénelés (photo 5). Les feuilles inférieures sont pétiolées, les suivantes sont sessiles à oreillettes embrassantes.



**Photo 5 : Feuilles de *Senecio jacobaea* (feuilles sessiles placées vers le haut de la tige)**

### **I-2.1.3 Inflorescence**

L'inflorescence est constituée de capitules. Les capitules sont jaunes, mesurent de 1,5 à 2,5 cm et sont regroupés en corymbes au sommet des tiges fleuries (photo 6). Les capitules comptent le plus souvent 13 ligules, bien que ce chiffre puisse varier de 10 à 13.



**Photo 6 : Inflorescence de *Senecio jacobaea***

#### **I-2.1.4 Fruits**

Les fruits sont des akènes. Ils ont une forme cylindrique linéaire et possèdent une aigrette sessile à soies filiformes. Ils sont très facilement disséminables par le vent.

### **I-2.2 Reproduction et conditions de développement**

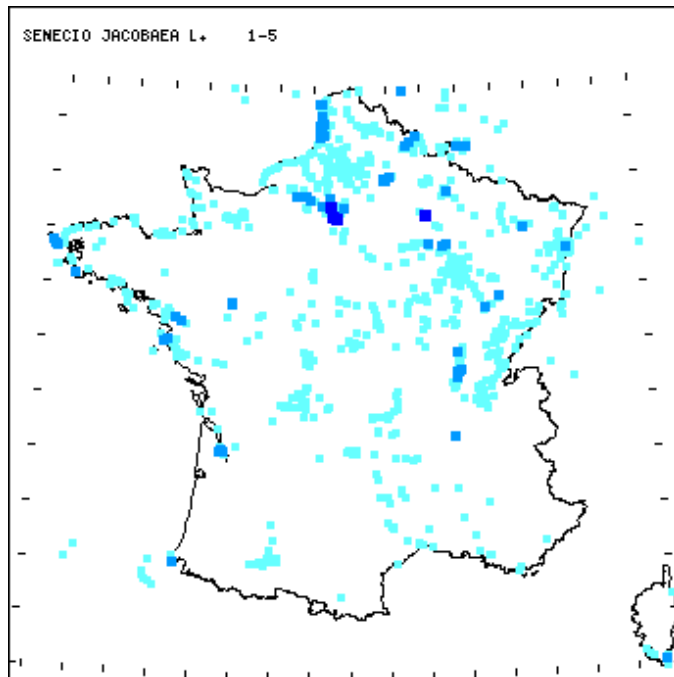
Le séneçon de Jacob est une espèce bisannuelle : c'est à dire que le cycle de la plante dure deux ans (elle fleurit et produit des graines au cours de la deuxième année seulement). A la fin de ce cycle, la plupart des pieds dépérit. Cependant quelques pieds peuvent persister et recommencer un nouveau cycle. Ils sont alors qualifiés de vivace.

La plante fleurit de juillet à septembre. Un pied peut produire jusqu'à 10 000 graines par an. Les graines sont résistantes et, à l'état quiescent, peuvent survivre jusqu'à 10 ans dans des conditions extrêmes.

#### **I-2.3 Habitat et répartition en France**

Espèce très commune en France (figure 3), le séneçon de Jacob se retrouve du nord au sud. On le retrouve dans de nombreux terrains vagues, dans les prairies, les jachères, en lisière des bois ou des champs cultivés, sur les talus et le bord des routes, jusqu'à une altitude de 900 mètres.

La plante se développe dans la plupart des sols. Elle résiste très bien aux fortes sécheresses ainsi qu'aux hivers très froids. De la même manière que le séneçon du Cap, le séneçon de Jacob recouvre une grande partie du territoire au détriment du reste de la flore. Une fois présente sur un site, cette plante peut occuper aussi jusqu'à 80% de l'espace.



Abondance faible Abondance. moyenne Abondance forte

**Figure 3 : Carte de répartition de *Senecio jacobaea* en France**  
 [http://junon.u-3mrs.fr/msc41www/pltcli/PC1854.html]

### I-3. Autres espèces de séneçon en France

Sur le territoire français, le séneçon commun ou *Senecio vulgaris* L. est fréquemment rencontré (photo 7).

Le *Senecio vulgaris* est une plante annuelle omniprésente jusqu'à 2000 m d'altitude, d'une hauteur de 0,15 m à 0,40 m. La plante est pubescente, rarement glabre et présente une tige anguleuse, dressée et ramifiée. Les feuilles sont vert vif, brillantes, pennatifides ; elles sont sessiles sur le haut de la tige, pétiolées à la base. L'inflorescence est composée de capitules jaunes dont l'involucre et le calicule sont tachés de noir. Le fruit est un akène à poils courts. La germination, la floraison et la fructification sont réparties sur toute l'année. L'ensemble de la plante est toxique car elle renferme des alcaloïdes pyrrolizidiniques. Très peu de données bibliographiques sont disponibles à propos d'éventuels cas d'intoxications en France. Les répercussions néfastes de cette espèce sur le biotope sont moins significatives que celles du séneçon du Cap ou du séneçon de Jacob. En effet, quoiqu'il soit commun en France, le *Senecio vulgaris* reste à des densités beaucoup moins importantes.



**Photo 7 : Inflorescence de *Senecio vulgaris***

D'autres espèces de séneçon sont beaucoup plus faiblement représentées en France et, bien souvent, n'ont qu'une localisation régionale. On peut citer, par exemple, le séneçon des Pyrénées (*Senecio pyrenaicus* L.), plante vivace, également toxique, qui se rencontre en été dans les rochers et pâturages d'altitude des Pyrénées et des Corbières. Le séneçon Doronic (*Senecio doronicum* L. ssp. *Dronicum*), également toxique, se retrouve dans les éboulis et les pelouses rocailleuses des massifs montagneux français. D'autres séneçons bénéficient même, en France, d'un arrêté de protection, comme le séneçon de Croatie (*Senecio cacaliaster* Lam.), présent dans les Cévennes, ou comme le séneçon à feuilles de Barbarée (*Senecio erraticus* Bertol).

Ces espèces de séneçon peuvent donc être rencontrées en France et elles sont toutes toxiques. Cependant, elles sont faiblement représentées ou moins toxiques. Une liste non exhaustive des espèces de séneçon ayant provoqué des intoxications chez des animaux à travers le monde se trouve en annexe 1.

## I-4. Caractères de toxicité

### I-4.1 Les alcaloïdes pyrrolizidiniques et leur répartition dans la plante

Tous les séneçons renferment des alcaloïdes pyrrolizidiniques (AP), qui sont répartis dans la plante. La nature et la quantité des AP dans ces plantes varient.

#### I-4.1.1 Principe actif : les alcaloïdes pyrrolizidiniques

Le séneçon du Cap et le séneçon de Jacob renferment des AP, potentiellement toxiques pour l'organisme de nombreux mammifères (8, 23, 29, 57). Des AP ont été retrouvés dans des plantes appartenant à six familles différentes, regroupant 47 genres et un total de plus de 6000 espèces. Ces six familles sont : les Composées (genre *Senecio*), les Légumineuses (genre *Crotalaria* (3)), les Borraginacées (genres *Heliotropium* (11) et *Trichodesma*), les Apocynacées (genre *Alfia* et *Anodendron*), les Ranunculacées (genre *Caltha*) et enfin les Scrophulariacées (genre *Castilleja*) (23, 32, 57). Au total, plus d'une centaine d'AP différents ont été identifiés, dont une trentaine est toxique (32).

Il convient tout d'abord de définir quelques termes.

**Alcaloïdes** : nom générique de diverses substances (plus de 12 000 connues à ce jour) appartenant à la chimie organique d'origine végétale et ayant des propriétés thérapeutiques ou toxiques. Ils sont particulièrement utilisés en pharmacologie.

Un alcaloïde est une substance organique azotée d'origine végétale, à caractère alcalin et présentant une structure complexe. Le premier alcaloïde découvert fut la morphine dans l'opium, en 1805. Parmi les alcaloïdes les plus connus, on retrouve : la strychnine, la caféine, l'atropine, la cocaïne...

Les alcaloïdes sont divisés en une quinzaine de classes en fonction de leur formule chimique: les protoalkaloïdes, les pipéridines, les purines, les pyridines, les pyrrolidines, les pyrrolizidines...

**Pyrrole** : composé hétérocyclique liquide dont la molécule comprend quatre atomes de carbone, cinq atomes d'hydrogène et un atome d'azote.

**Alcaloïdes pyrrolizidiniques ou pyrrolizidines** : alcaloïdes présentant un noyau pyrrolizidinique qui est formé de deux pyrroles. Ces pyrroles sont incorporés à la molécule chlorophyllienne.

Les pyrrolizidines peuvent être divisées en deux groupes selon leur structure : celles munies d'un noyau insaturé, qui sont toxiques, et celles munies d'un noyau saturé, non toxiques.

Les AP connus à ce jour sont, pour la plupart, des dérivés d'acides aminés. Ils n'ont pas de rôle métabolique dans la plante, mais leur amertume dissuade les insectes et les herbivores susceptibles de la consommer.

Les AP ne sont pas toxiques tels quels, mais leurs métabolites sont très toxiques. En effet, chez les vertébrés, ces molécules sont métabolisées par des enzymes microsomiales, au niveau du foie, en dérivés pyrroles qui peuvent être très toxiques pour le foie, les reins, le cœur et le système respiratoire. Chez la plupart des insectes, elles sont mutagènes (28).

Les AP subissent donc une réaction de bio-activation qui rend les métabolites plus toxiques que la molécule mère. Les AP sont déshydrogénés en dérivés pyrroliques réactifs (agents alkylants).

#### **I-4.1.2 Les alcaloïdes présents dans le séneçon du Cap et le séneçon de Jacob**

Le séneçon de Jacob et le séneçon du Cap renferment de nombreux AP différents. La quantité totale d'alcaloïdes représente 0,2 à 0,3% du poids de la plante (en matière sèche).

Voici une liste non exhaustive des alcaloïdes isolés dans le séneçon de Jacob (56) : la sénécivernine, la sénécionine, l'integerrimine, la rétorsine, l'usaramine, la 21-hydroxyintegerrimine, la sénéciphylline, la spartioidine, la riddelline, la jacoline, la jacobine, la jacozone, la (Z)-érucifoline, la (E)-érucifoline et l'acétylérucifoline.

Les structures chimiques de certains de ces AP sont présentées en annexe 2.

#### **I-4.1.3 Parties toxiques**

La toxicité du séneçon de Jacob a fait l'objet d'études détaillées (7, 31). Toutes les parties de la plante sont toxiques, surtout pendant les premiers stades de végétation et lors de périodes de sécheresse, que la plante soit sur pied ou coupée. L'étude menée par Klaas et Derridj (62) a montré que les AP étaient présents sur la surface des feuilles de séneçon de Jacob à la concentration de 30 à 230 pmol/cm<sup>2</sup>. Ces derniers AP présentent un spectre différent de celui des autres AP de la feuille, ce qui témoigne de leur différence de nature. La concentration en AP retrouvée sur les feuilles fut corrélée avec la concentration totale des AP des feuilles.

La toxicité du séneçon du Cap a été moins étudiée, mais tous les auteurs sont d'accord pour supposer qu'elle est la même que celle du séneçon de Jacob. Toute la plante, qu'elle soit sur pied ou séchée, est toxique.

## I-4.2 Métabolisme des AP chez l'animal

D'après Swick *et al.* (1982) (23), l'absorption des alcaloïdes, chez l'animal, se fait au niveau du jéjunum et de l'iléon. L'excrétion se fait essentiellement par voie urinaire : la majorité des alcaloïdes et de leurs métabolites est excrétée dans les 24 heures suivant l'ingestion.

La distribution tissulaire a été étudiée par Mattocks et White (1976) en utilisant des alcaloïdes pyrrolizidiniques radioactifs (23). Les plus forts taux de radioactivité ont été observés dans le foie (lieu du métabolisme), les poumons, les reins et la rate, avec 3,9-0,19-0,18 et 0,27 % de la dose initiale respectivement. Environ 69 % de la radioactivité initiale a été retrouvée dans l'urine. La radioactivité du foie et des poumons a été plus persistante que celle des autres organes.

D'autres études menées par Bull *et al.* (1968) (23) chez la souris en lactation ont montré une très faible excrétion dans le lait. Seize heures après l'ingestion d'AP, 75 % de la radioactivité a été retrouvé dans les urines, 14 % dans les fèces, 1,92 % dans le foie et 0,04 % dans le lait.

En bilan, les AP sont rapidement métabolisés et l'excrétion des formes parentales et des métabolites est rapide. Au bout de quelques heures, seule une faible quantité de métabolites, liée aux constituants tissulaires, persiste dans l'organisme.

## I-4.3 Circonstances d'intoxication

Pour le séneçon de Jacob, comme pour le séneçon du Cap, l'intoxication se produit lors de la consommation de la plante sur pied ou présente dans le foin.

La plante sur pied est rarement consommée à cause de son amertume, sauf par le cheval qui ingère souvent des fleurs. L'ingestion peut être importante chez tous les herbivores si la plante est présente dans le foin, où elle perd de son amertume tout en restant toxique.

Une méthode pour déterminer la sélectivité des chevaux vis à vis des plantes ingérées au pré a été mise au point par un groupe de chercheurs d'Afrique du Sud (41). Neuf paramètres ont été étudiés et, pour chacun, un score attribué en fonction de la réponse. L'un des paramètres étudiés était la réaction du cheval face au séneçon. Les résultats obtenus ont permis d'évaluer la sélectivité plus ou moins grande des chevaux face aux plantes herbacées de la pâture. Les variations étaient individuelles et ont permis de classer les douze chevaux de l'étude en : « brouteur compétent », « semi-compétent » ou « incompétent » ; les « incompétents » étant les chevaux les plus vulnérables face aux plantes toxiques. Des études complémentaires seraient nécessaires pour déterminer si, chez le cheval, la sélectivité de l'ingestion de plantes a une origine génétique ou non.

La méthode mise au point est relativement simple et les propriétaires de chevaux peuvent l'utiliser pour classer leur cheval.

## I-4.4 Espèces et organes cibles

### I-4.4.1 Espèces cibles

Les chevaux, les bovins, les volailles et les hommes sont les espèces les plus sensibles aux AP. Les chevaux sont encore plus sensibles que les bovins. Il faut noter également que de nombreux insectes sont sensibles aux AP.

Les hommes peuvent être intoxiqués. En 1994, à Mossoul en Iraq, 14 personnes ont été intoxiquées par des AP à la suite de l'ingestion de séneçon, accidentellement récolté avec du blé. Les hommes ont développé une hépatomégalie avec des signes de douleurs abdominales et de l'ascite. Deux décès se sont produits au cours de l'hospitalisation.

Les chevaux et les bovins sont les espèces herbivores les plus affectées. Les ovins et caprins sont peu sensibles. En effet, la dose létale est obtenue chez la chèvre après l'ingestion chronique, d'une quantité correspondante *in toto*, à l'équivalent de 205 % de son poids vif et, chez le mouton, à l'ingestion de 302 % de son poids vif (9). Ils sont donc 40 à 60 fois moins sensibles que les chevaux ou les bovins, pour lesquels la dose toxique correspond à l'ingestion de plantes fraîches représentant 3 à 8 % de leur poids vif. Les autres espèces herbivores non ruminants ont une très faible sensibilité par rapport aux équidés et aux bovins.

### I-4.4.2 Organes cibles

Le foie est l'organe cible. Les métabolites des AP provoquent des lésions cellulaires qui perturbent la fonction hépatique. Les conséquences sont nombreuses.

Les AP sont métabolisés dans le foie et donnent naissance à des métabolites réactifs et toxiques : des pyrroles et du trans-4-hydroxy-2 hexenal. Ceux-ci réagissent avec l'ADN et les enzymes cellulaires, endommageant ainsi les hépatocytes et, à terme, entraînant une perte de la fonction hépatique.

Des désordres dans le métabolisme des minéraux ont été rapportés. Miranda *et al.* (48) ont constaté une accumulation hépatocytaire excessive de cuivre, de fer et de calcium chez le rat lors d'un régime contenant 5 % de séneçon de Jacob, associé à une complémentation en cuivre de 50 µg/g (l'apport recommandé en cuivre chez le rat en bonne santé est de 3 µg/g en période de croissance à 50 µg/g en période de reproduction). L'accumulation anormale de calcium dans le foie a été également observée avec un régime à base de séneçon sans autre complémentation chez le rat. De même, une diminution de la teneur plasmatique et hépatique en vitamine A a été mise en évidence (51).

D'autres organes, comme l'appareil respiratoire, peuvent être affectés par certains AP (23, 53). Ceci sera développé plus loin.

## I-5. Moyens de prévention et de lutte

Le séneçon de Jacob et le séneçon du Cap nuisent tous deux, par leur toxicité et leur « agressivité écologique », au bétail et aux prairies fourragères.

Leur présence en très grande densité rend les prairies inutilisables. Les séneçons diminuent donc la valeur pastorale des prairies pâturées.



Le séneçon du Cap, particulièrement envahissant, fait l'objet de programmes de lutte dans l'Hérault, les Pyrénées Orientales et l'Aude. En effet, très compétitif, le séneçon du Cap gêne le maintien de la flore locale, nuit aux cultures et diminue la diversité biologique. Il compromet la survie d'espèces endémiques comme la centaurée de la Clape (*Centaurea corymbosa Pourret*) dans le massif de la Clape (Aude). L'Agence Méditerranéenne de l'Environnement effectue, en collaboration avec d'autres instituts (l'Ecole Nationale Supérieure Agronomique de Montpellier (ENSAM) et un institut australien : The Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO)), des études sur la biologie du séneçon du Cap et les moyens de sa destruction (1).

Le séneçon de Jacob et le séneçon du Cap gênent également les agriculteurs et les vignerons. De nombreux articles ou communiqués de presse sont publiés par des groupes de recherche en production végétale, pour informer les professionnels sur ces plantes et sur les moyens de les éliminer.

*Le développement de ces séneçons est donc devenu un problème environnemental préoccupant. Pour y faire face, des moyens de lutte appropriés doivent être mis en place.*

## **I-5.1 Les moyens non chimiques**

### **I-5.1.1 Semer des graminées sur les sols nus après un incendie**

Les séneçons ont une prédilection pour les milieux ouverts ; ils sont rarement observés dans des milieux dits « fermés » comme les forêts ou les garrigues. Ainsi, toute perturbation du milieu qui transforme une zone fermée en zone ouverte est favorable à l'expansion du séneçon.

Parmi les facteurs perturbateurs, l'incendie ouvre massivement le milieu. Il ne détruit le séneçon qu'en surface, car il peut reconstituer un nouveau plant à partir des bases de pieds non calcinés. L'environnement, dénudé des plantes plus fragiles, laisse ainsi le séneçon libre de conquérir l'espace. L'aménagement du territoire nuit également au couvert végétal. On pourrait alors conseiller de semer en graminées les sols nus lors de ces travaux.

### **I-5.1.2 Le sursemis sur les sols dégarnis**

Lorsque l'on s'intéresse à la qualité d'un pré, deux facteurs sont à prendre en considération : le taux de dégarnissage, c'est à dire la surface sur laquelle plus rien ne pousse, et le rapport entre les plantes alimentaires (fêtuques, ray-grass, pâturin, fléole, trèfle...) et les mauvaises herbes (ou adventices), dont les séneçons.

Un pré, dont le rapport entre les plantes de bonne valeur alimentaire et les séneçons est faible, et/ou un pré, dont le taux de dégarnissage de la surface est de plus de 20 %, est inapte à recevoir des chevaux. Les méthodes les plus courantes pour améliorer une pâture de ce type sont insuffisantes, voire illusoire. En effet, la destruction sélective des pieds de séneçons, l'apport d'engrais (Nitrate/Phosphate/Potassium NPK) pour encourager la pousse des plantes alimentaires, l'allongement du temps de repousse (temps laissé sans animal), ou encore la diminution du nombre de chevaux sur la parcelle, ne suffiront pas. Seul le recours à un sursemis, ou mieux, à un labour suivi d'un semis, peut améliorer la pâture et permettre une qualité optimale pour des chevaux.

Le sursemis consiste à semer des végétaux alimentaires sur une prairie déjà construite, pour augmenter leur densité à l'hectare et étouffer les plantes indésirables sous leur nombre.

Le sursemis se pratique de préférence à l'automne, les plantules résistant bien à l'hiver. Le sol est fragmenté superficiellement à la herse, puis ensemencé à la volée ou à la machine, puis roulé pour appuyer la graine sur la surface de pousse et l'enfouir partiellement.

Le sursemis entraîne un ralentissement de la croissance de la végétation déjà en place, et notamment celle des séneçons.

### **I-5.1.3 Limiter le surpâturage à proximité des foyers de séneçon**

Il faut veiller à limiter le surpâturage qui contribue à diminuer la végétation d'intérêt et favorise l'expansion du séneçon. Le but est donc de préserver un couvert végétal suffisamment dense pour empêcher le séneçon de se répandre. Il est conseillé d'instaurer, par exemple, des systèmes de rotation de pâturage pour ne pas épuiser la végétation.

De plus, les animaux présents dans des prairies surpâturées risquent, à défaut de végétaux de bonne qualité, de consommer du séneçon.

### **I-5.1.4 Arracher et brûler les pieds de séneçons**

Arracher et brûler les pieds de séneçons reste le moyen de lutte le plus efficace à ce jour. Les pieds de séneçon du Cap sont beaucoup plus faciles à arracher que les pieds de séneçon de Jacob, en raison de la structure de leurs racines qui sont fines et superficielles. Dans les zones où la densité en séneçon est faible, l'arrachage systématique permet un assainissement total de la zone. Dans les zones fortement peuplées, l'arrachage limite l'envahissement, en stabilisant la densité de la population.

Ainsi, l'arrachage manuel des pieds, avant fructification, est envisageable sur des zones faiblement envahies. Quand les peuplements sont plus conséquents, à défaut d'arracher tous les pieds de séneçon, le fauchage avant fructification aide à lutter contre son expansion.

Bien entendu, les arrachages doivent être répétés à chaque fois que de nouveaux pieds apparaissent, au cours de l'année et chaque année.

Les pieds sont brûlés de manière à détruire tous les plants et notamment les akènes, très facilement disséminés. De plus, les boutons floraux d'un plant, même arraché, peuvent fructifier en deux ou trois jours.

### **I-5.1.5 La lutte biologique : développement d'insectes ravageurs**

La lutte biologique est définie comme étant « l'utilisation d'organismes vivants ou de leurs produits pour empêcher ou réduire les pertes ou dommages par des organismes nuisibles aux productions végétales » (OILB<sup>2</sup>, 1971). Différents agents biologiques sont utilisables en fonction de la cible : des insectes entomophages pour lutter contre les insectes ravageurs, des agents pathogènes (bactéries, virus...) pour lutter contre les insectes ravageurs ou les plantes envahissantes, et des insectes phytophages pour lutter contre les plantes envahissantes.

Des insectes phytophages sont aujourd'hui à l'étude, en France, dans le cadre de la lutte contre le séneçon du Cap et le séneçon de Jacob. Cette lutte consisterait à introduire des insectes ravageurs, spécifiquement dirigés contre les séneçons.

A ce titre, la biologie de différents insectes est à l'étude.

---

<sup>2</sup> OILB : Organisation Internationale de Lutte Biologique

*Tyria jacobaeae*, aussi appelé « cinnabar moth » ou « l'écaille du séneçon » ou « goutte de sang », ou encore « carmin » est un papillon de nuit rouge et noir de la famille des *Arctiidae* (photo 8). L'adulte mesure 1,7 à 2 cm de long et 3,4 à 4,2 cm d'envergure. Les ailes antérieures sont noires avec une ligne rouge sur le bord antérieur et deux points rouges sur le bord postérieur. Les ailes postérieures sont rouges, cerclées d'une marge noire. Le mâle et la femelle sont phénotypiquement identiques. On retrouve *Tyria jacobaeae* dans pratiquement toute la France en dessous de 1600 m d'altitude. Il vole de mai à juillet et est surtout actif au crépuscule et à l'aube.



**Photo 8 : *Tyria jacobaeae***

[<http://www.thegardenhelper.com/screensaver/flutterbys/cinnabar.html>]

**Photo 9 : chenille de *Tyria jacobaeae***

[<http://www.offwell.free-online.co.uk/successn/primary2.htm>]

Les femelles pondent sur la face inférieure des feuilles de séneçon. Leurs œufs sont nombreux (de 70 à 300 par femelle) et jaunes. Ils donnent des chenilles noires et jaunes, de 3 cm de long (photo 9), qui se nourrissent quasi-exclusivement des fleurs de séneçon, limitant ainsi leur fructification. Les chenilles se nourrissent de *Senecio jacobaea*, *inaequidens*, *triangularis* et *pseud aureus*, mais aussi de *Senecio vulgaris* (25).



**Figure 4 : Cycle de *Tyria jacobaeae*** [<http://www.shoarns.com/cinnabar.html>]

Arrivées à maturité après une période d'environ cinq semaines et cinq métamorphoses, les chenilles descendent à terre pour se transformer en nymphe. La nymphose a lieu sous des pierres ou des débris. Les chrysalides hivernent puis donnent, en 5 à 9 mois, une nouvelle génération de papillons (figure 4). La chrysalide supporte la dessiccation, mais l'immersion

prolongée dans l'eau lui est fatale. Ainsi, les hivers trop humides déciment les populations de *Tyria jacobaeae*. Il n'y a qu'une génération par an.

Les chenilles se nourrissent des fleurs de séneçon, c'est à dire de la plante dans sa deuxième année, détruisant ainsi les futures graines. Les chenilles doivent peser au moins 140 mg pour se nymphoser mais elles peuvent peser jusqu'à 260 mg. Une seule chenille consomme les fleurs d'environ 30 plants de séneçon avant de muter en chrysalide.

Après ingestion, les AP passent dans l'hémolymph des insectes. Or, les dérivés pyrroliques réactifs sont mutagènes pour la plupart des insectes, mais la chenille de *Tyria jacobaeae* peut les séquestrer et les stocker jusqu'au stade adulte. Cette caractéristique protège la chenille des agresseurs éventuels ; aussi, les AP sont très attractifs pour ces chenilles (28). Macel et Vrieling (37) ont essayé de déterminer quels AP attiraient le plus *Tyria jacobaeae* pour la ponte, en reconstituant des feuilles artificielles imbibées d'AP. Ils ont montré qu'une feuille imprégnée d'un mélange d'AP issu du séneçon de Jacob est plus attractive pour une femelle pondreuse qu'une feuille imprégnée par un seul type d'AP, même issu du séneçon de Jacob. Il ressort de cette étude que la préférence du lieu de ponte au sein des différentes espèces de séneçon semble être déterminée par la nature des AP et par d'autres composants chimiques.

*Tyria jacobaeae* fut très présent en Grande-Bretagne jusqu'en 1989. En effet, en 1988, la population de *Tyria jacobaeae* était si importante que les séneçons de Jacob dans leur deuxième année, comme les jeunes rosettes de l'année, ont été dévastés. De ce fait, l'année suivante, le substrat nourricier du papillon a été insuffisant pour permettre la ponte des femelles et le déclin de la population de *Tyria jacobaeae* a commencé. Le séneçon a proliféré rapidement pour atteindre aujourd'hui un niveau incontrôlable par ces chenilles, dont la population actuelle est trop faible en Grande-Bretagne.

Ce papillon existe en France mais on ne connaît pas sa densité sur le territoire. Il n'est pas utilisé dans la lutte contre le séneçon, bien que des études aient montré que sa chenille n'avait que peu d'impact sur les autres plantes (25). L'idée serait donc d'élever *Tyria jacobaeae* pour en créer de nouvelles colonies en relâchant des chenilles dans les sites fortement infestés par du séneçon. Au Canada, où cette méthode est utilisée, le ministère de l'Agriculture précise qu'il faut relâcher au moins 500 à 1000 chenilles par nouveau site, en évitant les régions sujettes aux inondations et les milieux abritant de fortes populations de fourmis.

Ces méthodes de redistribution de ces papillons sur un territoire ont déjà été pratiquées dans de nombreux pays victimes du fléau du séneçon (23).

*Aphis jacobaeae* est un puceron de la famille des *Aphididae*, d'origine européenne, qui a pour hôte naturel le séneçon de Jacob. C'est un puceron, de couleur vert très foncé à noir, qui passe l'ensemble de son cycle sur ce seul hôte. Les colonies, toujours denses, s'observent à la base des plantes sous un monticule de terre, à l'aisselle des feuilles engainant les tiges, ou sur les inflorescences. *Aphis jacobaeae* est souvent accompagné et protégé par des fourmis.

Ce puceron fut identifié à Nohèdes (Pyrénées-Orientales) en 2001. Il a été retrouvé à plusieurs reprises sur le séneçon du Cap et semblerait lui porter préjudice. L'Ecole Nationale Supérieure Agronomique de Montpellier (ENSAM), le Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO) et le Conservatoire Botanique National Méditerranéen de Porquerolles ont associé leurs compétences pour étudier ce puceron et déterminer s'il pouvait être un agent de lutte biologique contre le séneçon du Cap. En 2003, une étude au sein du CSIRO European Laboratory à Montferrier-sur-Lez (Hérault) a consisté à évaluer l'impact d'*Aphis jacobaeae* sur le séneçon du Cap (1). Les premiers résultats

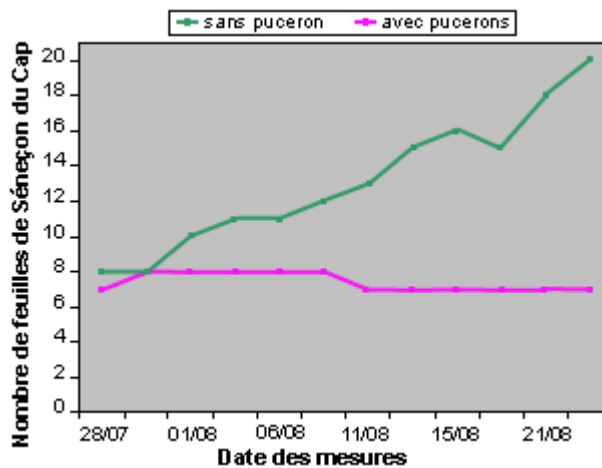
montrent que les plantules (plantes âgées d'un mois) infestées par ces pucerons se sont moins bien développées que les plantules témoins (tableau 1).

**Tableau 1 : Taux moyen de croissance des plantules de sénecion du Cap** (d'après (1))

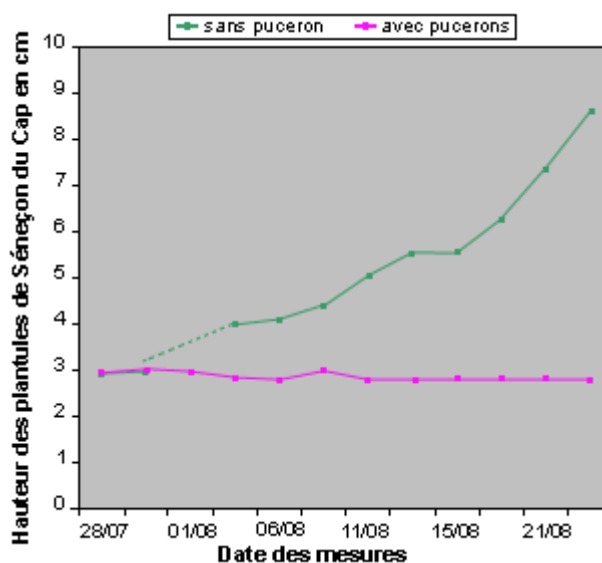
	Taux moyen de croissance relative du poids sec (en %)
Plantules sans puceron	9,448
Plantules avec pucerons	0,23

Une étude a comparé la croissance de deux lots de plantules, l'un infesté par 15 pucerons et l'autre est non infesté. Différents paramètres de croissance des plantules ont été étudiés comme le nombre de feuilles (figure 5), la hauteur (figure 6) et la croissance relative (qui correspond à (poids sec final - poids sec initial)/ poids sec initial)) (tableau 1).

Les résultats ont montré que la totalité des plantules mises en présence des pucerons sont mortes en moins d'un mois et qu'aucune des plantules du lot témoin n'est morte.



**Figure 5 :** Evolution du nombre de feuilles par plantule de sénecion du Cap (d'après (1))



**Figure 6 :** Evolution de la hauteur des plantules de sénecion du Cap (d'après (1))

Ainsi, dans des conditions contrôlées (température et photopériodisme fixés), la présence d'une forte densité d'*Aphis jacobaeae* a un impact important sur la survie des jeunes plantules.

Cette expérience suggère que le puceron pourrait être un bon prédateur biologique *a priori*. Cependant, et les auteurs le soulignent, de nombreuses études restent encore à mener pour connaître l'impact de ce puceron sur les autres plantes. De plus, lors d'une expérience en plein champ, réalisée en 2003 par le CSIRO, les colonies de pucerons se sont installées sur le séneçon de Jacob mais pas sur le séneçon du Cap et l'on ignore pourquoi. Les relations entre ce puceron et le séneçon du Cap sont encore méconnues.

D'autres moyens de lutte biologique ont été explorés. Des études ont été menées pour déterminer si des agneaux, tout juste sevrés, pouvaient devenir des consommateurs de séneçon grâce à une gestion alimentaire spécifique (4). Elles ont montré qu'il y a peu d'espoir de dresser les ovins à devenir des consommateurs spécifiques de séneçon.

## **I-5.2 Les moyens chimiques**

Des essais de désherbage chimique ont été menés par la chambre d'agriculture des Pyrénées Orientales, dans le cadre d'une expérimentation financée par un contrat de plan État région (1).

L'essai a été effectué sur un vignoble de Grenache Noir, mené en désherbage total depuis trois ans, sur un sol sablo-limoneux infesté par une population de séneçon du Cap à tous les stades de développement. L'essai a été réalisé avec plusieurs herbicides de post-lévée : le glyphosate, l'aminotriazole et un mélange d'aminotriazole de terbuthylazine et de terbumetron.

Six modalités différentes ont été appliquées, et chaque traitement a été appliqué trois fois. Les résultats ont été exprimés par le nombre de pieds de séneçon morts rapporté au nombre total de pieds de séneçon présents au départ (tableau 2).

Ces résultats montrent que le glyphosate a été très efficace sur tous les stades de végétation du séneçon avec une dose de 15 litres par hectare. Le même traitement avec 12 litres par hectare ne suffit pas, sauf si la parcelle n'est infestée que par du jeune séneçon. L'aminotriazole n'a pas été satisfaisant sur les plantes développées.

Le 2,4-D (acide 2,4 dichlorophenoxyacétique) est un herbicide appartenant à la famille chimique des aryloxyacides largement utilisé pour le contrôle de la population de certaines dicotylédones et notamment le séneçon. C'est un herbicide classé nocif et très dangereux pour l'environnement, mais il reste autorisé.

Le flazasulfuron est un herbicide plus récemment mis au point, efficace sur les Dicotylédones annuelles et bisannuelles et sur les graminées sensibles ou résistantes aux triazines. Il appartient à la famille des sulfonilurées. Son efficacité sur le séneçon de Jacob a été étudiée par une équipe de Nouvelle-Zélande (30). Seule une utilisation par application locale (pulvérisation foliaire) à 0,05 g/l donne de bons résultats, le traitement systémique de toute la pâture endommageant considérablement le reste de la flore. Le flazasulfuron est dangereux pour l'environnement et surtout pour les organismes aquatiques. Actuellement, il est autorisé en France.

**Tableau 2 : Récapitulatif des différentes modalités de traitement herbicide et efficacité sur le séneçon du Cap (d'après (1))**

Modalité Début du traitement au 15/01	Dose/ha	Efficacité sur le séneçon (%)	Efficacité sur les jeunes plantes (<15cm)	Efficacité sur les plantes adultes (≥ 30cm)	Remarques
Glyphosate 120g/l	12 l	95	+++	++	
Glyphosate 120g/l	15 l	98	+++	+++	Efficacité sur tous les stades
Aminotriazole 240g/l	12 l	73,3	+++	+	Redémarrage sur les plants développés
Aminotriazole 240g/l	15 l	76	+++	+	Redémarrage plus lent
Aminotriazole 240g/l Mélange Terbumeton 166g/l et Terbuthylazine 330g/l	12 l 7 l	66	++	+	Efficacité très limitée sur les plants développés

Efficacité :

Nombre de pieds de séneçon morts/ nombre total de pieds    + : faible    +++ : très bonne

L'utilisation d'herbicides dans les vignobles et chez les particuliers peut être un moyen de lutte contre les séneçons. Compte tenu des dangers qu'ils représentent pour l'environnement, ces produits doivent être utilisés en respectant strictement les recommandations des fabricants. La liste des substances herbicides autorisées est élaborée par le Ministère de l'Agriculture. Elle est disponible en ligne sur le site du gouvernement<sup>3</sup>.

*Le séneçon de Jacob et le séneçon du Cap sont deux « mauvaises herbes » qui, par leur robustesse et l'efficacité, à la fois de leur reproduction et de leur dissémination, envahissent aujourd'hui les cultures, les prairies et les pâtures françaises. Ils nuisent au bétail par leur toxicité, aux cultures en diminuant leur rendement et à la diversité de la flore en étouffant les espèces les plus fragiles. La lutte contre ces plantes passe par des moyens mécaniques, biologiques et chimiques.*

*Les séneçons sont des plantes toxiques en raison des AP qu'ils contiennent. L'ingestion de ces plantes, par les chevaux, peut avoir des conséquences gravissimes.*

<sup>3</sup> [<http://e-phy.agriculture.gouv.fr/usa/5705901.htm>]

## **II. SYNTHÈSE DES DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES DISPONIBLES SUR LES INTOXICATIONS DES CHEVAUX PAR LES SENECONS**

Les séneçons sont des plantes toxiques en raison des AP qu'ils renferment. Une synthèse clinique de l'intoxication chez le cheval est présentée dans ce paragraphe à partir des informations disponibles dans l'ensemble de la bibliographie internationale. Ce travail détaillera les circonstances de l'intoxication, l'expression de celle-ci, les moyens diagnostiques, le pronostic et les options thérapeutiques disponibles.

### **II-1 Circonstances d'apparition de l'intoxication**

#### **II-1.1 Modes de contamination**

##### **II-1.1.1 Ingestion de plantes au pré**

La plupart des plantes du genre *Senecio* est peu appétente. En effet, les AP sont des substances amères et, pour cette raison, dans la plupart des cas, les chevaux évitent ces plantes. En revanche, une pâture fortement contaminée ou très pauvre en plantes comestibles favorise leur ingestion. De plus, comme les jeunes pousses de séneçon sont de la même hauteur que l'herbe, elles peuvent être ingérées accidentellement. Aucun phénomène d'accoutumance du cheval envers ces plantes n'a été décrit.

Les traitements par herbicides de post-levée dessèchent les plantes et augmentent dangereusement leur appétence. La dessiccation du séneçon le rend moins amer, sans altérer les AP qu'il renferme. Ainsi, après un tel traitement, il convient d'éviter de remettre les animaux sur la pâture avant au moins deux semaines (26, 35, 58). De plus, il faut éviter de faire pâturer des prés secs : les exemples d'intoxication au pré sont assez nombreux (35) et ont eu lieu principalement durant les étés chauds et secs. Le séneçon est alors plus appétent, et rendu plus attrayant par la rareté de la végétation.

##### **II-1.1.2 Ingestion de plantes présentes dans le fourrage**

L'amertume de la plante fraîche s'atténue avec la dessiccation de celle-ci. De cette manière, les chevaux ingèrent plus facilement du séneçon dans le foin, où son extraction sélective par l'animal est rendue difficile (35, 58). Ainsi, l'intoxication est fréquente avec du foin contaminé. La distribution à des chevaux de foins issus de prairies à forte densité de séneçon est donc à proscrire.

#### **II-1.2 Mode d'action du toxique : pathogénie**

Comme nous l'avons vu précédemment, le foie est l'organe cible des AP, quelle que soit la voie d'administration : ceci parce que la métabolisation des AP se fait dans le foie. Les



AP non métabolisés ne sont pas toxiques. Ainsi une application locale sur la peau ou une injection d'AP n'entraîne aucune réaction au point d'application ou d'injection.

Les métabolites hépatiques sont toxiques. Leurs effets, *in vivo*, dépendent du premier tissu rencontré. Administré par voie orale, ils sont détruits immédiatement par les sucs gastriques ; par voie intra-péritonéale, ils entraînent une irritation au point d'injection ainsi qu'une péritonite localisée ; par voie intra-veineuse dans la queue d'un rat, ces métabolites toxiques engendrent une pneumotoxicité (23) mais par voie intra-veineuse dans une veine mésentérique, ils entraînent des lésions hépatiques. Ces lésions sont légèrement différentes de celles provoquées par une administration intra-veineuse d'AP.

La nature et la quantité relative des AP varient entre les espèces de sénecion et parmi les individus d'une même espèce. En effet, selon une étude (36), les teneurs en différents AP varient parmi un échantillon de onze populations européennes de *Senecio jacobaea*. L'étude montre que les teneurs en AP varient selon des bases génétiques et, qu'au sein d'une même population, l'abondance relative en AP varie selon des facteurs individuels. De ce fait, la toxicité relative de chaque pied est variable.

## **II-1.2.1 La toxicité d'un point de vue chimique**

### **II-1.2.1.1 Les différentes voies métaboliques**

Les AP sont métabolisés au niveau du foie. Trois voies métaboliques sont possibles (23, 56) (figure 7) :

- soit l'AP subit une hydrolyse : l'hydrolyse du groupement ester forme un amino-alcool et un acide. Aucune de ces molécules n'est hépatotoxique. En effet, ces métabolites sont très solubles dans l'eau et très rapidement excrétés. Ils n'accèdent pas au système microsomial hépatique. En conséquence, les AP qui ont, naturellement, une forte tendance à s'hydrolyser, ne sont quasiment pas toxiques.

- soit l'AP subit une N-oxydation. Cette réaction est assurée par des microsomes hépatiques. Les métabolites obtenus (N-oxides) sont très solubles dans l'eau, rapidement excrétés dans les urines (23) et non toxiques. Cette voie serait vraisemblablement une voie de détoxification.

- la troisième voie métabolique est celle qui conduit aux dérivés du pyrrole hautement réactifs : le cycle insaturé de la pyrrolizidine perd deux atomes d'hydrogène pour former un cycle pyrrole (dihydropyrrolizidine). Ces métabolites sont formés dans les hépatocytes grâce à la présence simultanée d'une chaîne oxydative, d'un cytochrome P450, d'oxygène et de NADPH (23). La zone centrolobulaire est la zone du foie la plus riche en cytochrome P450. Les métabolites primaires formés sont hautement réactifs et réagissent avec les constituants cellulaires environnants, ou s'hydrolysent en métabolites secondaires tout aussi réactifs. On constate donc de nombreuses lésions hépatiques, préférentiellement dans la zone centrolobulaire.

Les métabolites hautement réactifs réagissent avec les constituants cellulaires avoisinants et engendrent des dommages cellulaires. D'un point de vue chimique, les dommages causés résultent des réactions d'alkylations (23, 56).

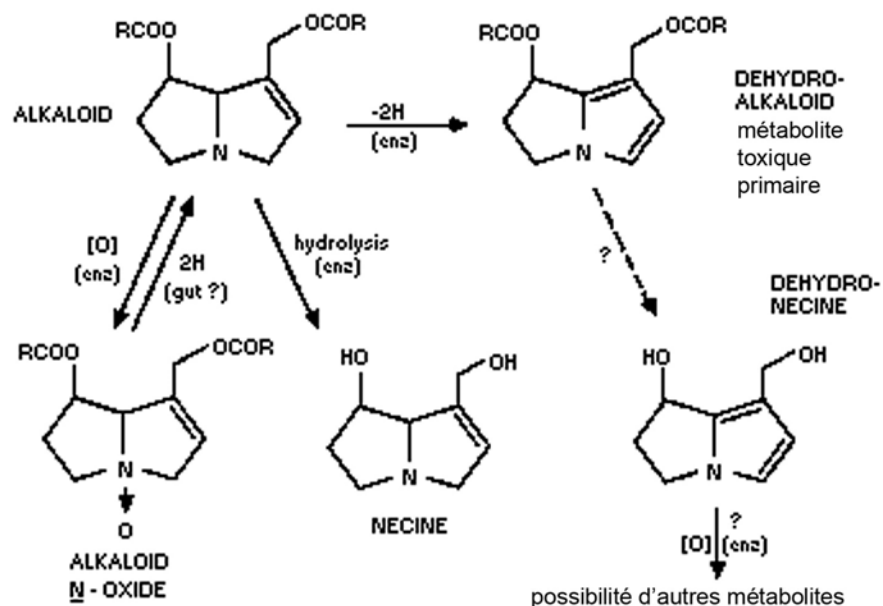


Figure 7 : Les 3 voies métaboliques des alcaloïdes pyrrolizidiniques (d'après (23))

Les dérivés du pyrrole : la dihydropyrrolizidine et la dihydronecine sont des agents alkylants ; c'est à dire, qu'ils réagissent avec des molécules possédant des groupements neutrophiles (riches en électrons), comme les amines ou les thiols. Après alkylation, on obtient un pyrrole lié de manière covalente à une molécule (figure 8).

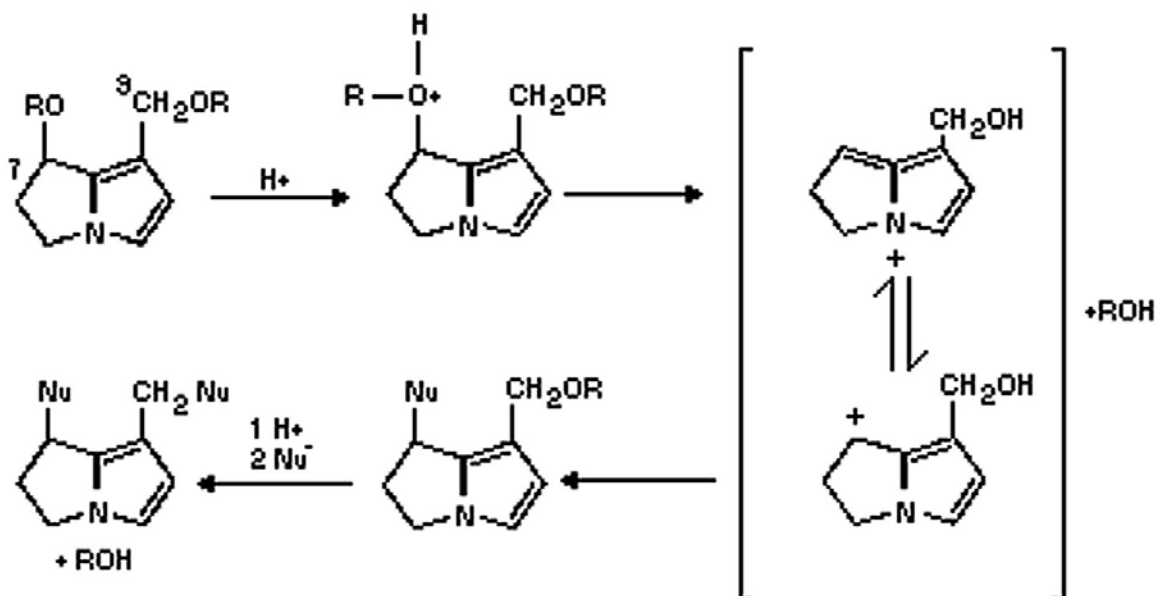


Figure 8 : Réaction chimique d'un pyrrole avec un nucléophile (Nu) (d'après (23))

L'alkylation d'ADN de souris et de rat a été montrée *in vivo* par Eastman *et al.* (1982)(23) et Candrian *et al.* (1985) (23).

D'autres voies métaboliques (non hépatiques) existent, mais celles-ci restent secondaires ou non communes à toutes les espèces animales et, en particulier, absentes chez le cheval. Il existe par exemple des voies de détoxification dans le rumen des ovins : la résistance des ovins à l'intoxication par les sénéçons est attribuée à la réduction, dans le rumen, des AP en dérivés de la 1-méthylène pyrrolizidine, non toxiques (23). De plus, la faible métabolisation des AP au sein des hépatocytes d'ovins semblerait contribuer à cette résistance. Les phénomènes de réduction des AP dans le rumen n'ont pas été décrits chez les bovins, espèce beaucoup plus sensible.

#### II-1.2.1.2 Caractéristiques d'un AP hépatotoxique

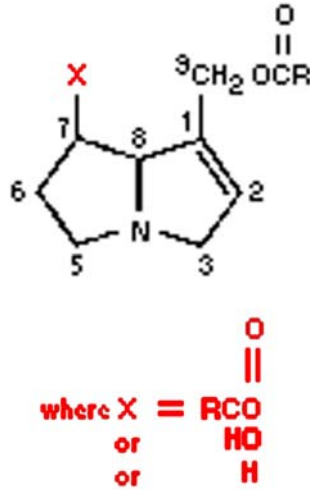
Pour être toxique, un AP hépatotoxique doit comporter dans sa structure chimique (figure 9):

- un cycle hydroxyméthylpyrrolizidine insaturé en position 1-2 avec préférentiellement un groupement hydroxyle en position 7,
- une estérification d'un des deux hydroxyles au moins. La toxicité augmente si les deux hydroxyles sont estérifiés.
- des groupements esters résistants à l'hydrolyse enzymatique, c'est à dire une importante ramification de l'acide.

Il existe des facteurs de variation intrinsèques de la toxicité des AP. En effet, la proportion de AP métabolisée en dérivés toxiques du pyrrole dépend de plusieurs facteurs, dont :

- la solubilité dans l'eau des AP. Les plus hydrosolubles sont rapidement éliminés et présentent ainsi une toxicité moindre.
- la sensibilité des AP à l'hydrolyse, qui dépend directement de leur structure moléculaire et de leur conformation.
- la sensibilité à la N-oxydation des AP, qui dépend des mêmes facteurs que ceux cités ci-dessus.

Ainsi, la toxicité des AP n'est pas la même, en fonction de la structure chimique. Le tableau 3 indique les doses létales 50 (DL50) chez le rat, obtenues après une seule injection intra-péritonéale de différents AP hépatotoxiques. Les rats sont morts d'une intoxication aiguë, 3 à 7 jours après l'injection.



**Figure 9 : Structure d'un alcaloïde pyrrolizidinique hépatotoxique (d'après (23))**

**Tableau 3 : DL50 chez le rat de plusieurs AP hépatotoxiques après une injection unique intra-péritonéale (d'après (23))**

Alcaloïde pyrrolizidinique	DL50 (mg/kg)	Moment de la mort (en jour)	Référence (23)
Rétrorsine	34	4 à 7	Mattocks (1972)
Rétrorsine N-oxide	250	7	Mattocks (1972)
Séneçonine	50	7	Mattocks (1972)
Séneçonphylline	77	3	Bull <i>et al.</i> (1968)
Senkirine	220	-	Hirono <i>et al.</i> (1979)
Lasiocarpine	77	3	Bull <i>et al.</i> (1958)
Lasiocarpine N-oxide	547	3	Bull <i>et al.</i> (1958)

### II-1.2.1.3 Facteurs de variation extrinsèques de la toxicité des AP

La toxicité des AP peut aussi varier en fonction de facteurs de variation extrinsèques.

Chez le rat, certains traitements effectués avant la prise d'AP peuvent modifier la toxicité de leurs métabolites : les molécules modifiant la toxicité des AP sont des molécules qui interagissent avec les microsomes hépatiques. Ces conclusions ont été tirées après avoir mesuré, *in vitro*, l'importance de la métabolisation des AP en dérivés toxiques sur des préparations microsomiales issues de rats préalablement soumis à un traitement. Par exemple, un traitement à la phénobarbitone (100 mg/kg pendant 3 jours) potentialise la cytotoxicité de la rétrorsine en augmentant sa métabolisation hépatique ; et, au contraire, la prise de 3-méthylcholanthrène (20 mg/kg pendant 3 jours) diminue sa toxicité, chez le rat (23).

L'incorporation de cuivre (sulfate de cuivre 50 mg/kg) dans une ration contenant du séneçon de Jacob a engendré, chez le rat, une augmentation d'hépatotoxicité. Cela suggère que le cuivre potentialise l'hépatotoxicité du séneçon. En pratique, cela pourrait signifier que l'ingestion de séneçon issu de sols riches en cuivre favoriserait les effets hépatotoxiques de cette plante (49).

Des variations inter-espèces existent : la formation de pyrrole est plus importante chez le rat que chez le cochon d'Inde, qui possède d'importantes voies de N-oxydation. La sensibilité relative des différentes espèces vis-à-vis des AP est directement liée aux différents métabolismes des AP (23).

Le sexe semble jouer un rôle chez le rat, sans que cela s'observe chez d'autres espèces. Dans la littérature, aucune étude relative au cheval n'a mis en évidence une prédisposition sexuelle par rapport à la sensibilité aux AP. Une étude sur 88 chevaux souffrant d'affections hépatiques diverses, dont des intoxications par le séneçon, a conclu à l'absence de prédisposition liée au sexe et à l'âge (58), à l'inverse du rat, où des différences significatives d'hépatotoxicité entre mâles et femelles ont été observées après ingestion du même AP (23). Les rats mâles sont, par exemple, beaucoup plus sensibles que les femelles à la toxicité de la rétrorsine.

Les travaux sur les effets de l'âge chez le rat sont controversés (23). Les jeunes rats seraient plus sensibles à certains alcaloïdes que les rats adultes : des rats de 1 à 4 jours ont été beaucoup plus sensibles à la rétrorsine et à la senkirkire que des rats âgés de 25 à 30 jours, mais, dans d'autres études, des rats nouveaux-nés étaient moins sensibles à la rétrorsine que des rats de 4 jours.

## **II-1.2.2 Les lésions**

### **II-1.2.2.1 Lésions hépatocellulaires**

La lésion hépatique la plus fréquemment observée chez les petits animaux de laboratoire est une nécrose hémorragique du foie 12 heures après exposition à divers AP en doses proches de la DL50 chez le rat (soit 35 mg/kg pour la rétrorsine ou 50 mg/kg pour la sénécionine). Suivant les espèces, la rétrorsine cause une nécrose centrolobulaire chez le rat, la souris et le cochon d'Inde, une nécrose péri-portale chez le hamster ou focale chez la poule et chez le singe (White *et al.* 1973) (cité par (23)). La zone de nécrose dépend de la localisation des enzymes de la métabolisation au sein du lobule hépatique selon les espèces. Quasi-simultanément à la nécrose, des modifications sont observables au niveau des veines centrales et sub-lobulaires des lobules hépatiques, avec un œdème de l'intima, voire une nécrose de celle-ci, un dépôt de fibrine, une thrombose et une occlusion de la lumière.

Sur un plan fonctionnel, on observe une diminution très importante de la synthèse protéique, avec une désagrégation des polyribosomes, une atteinte des mitochondries, une activité lysosomiale accrue au sein de l'hépatocyte et une nécrose. Les métabolites ont une action anti-mitotique sur les hépatocytes. Or, lors de nécrose, les hépatocytes sont soumis à des stimuli de division cellulaire. Cette stimulation, ajoutée à l'effet anti-mitotique, pourrait être responsable de l'apparition de cellules géantes ou mégahépatocytes au sein du tissu hépatique (23).

### **II-1.2.2.2 Autres lésions**

D'autres tissus que le foie peuvent être endommagés. En effet, des métabolites peuvent traverser la membrane plasmique de l'hépatocyte, devenue plus perméable car lésée, et être transportés via le sang vers d'autres organes. Seules les molécules les plus stables sont ainsi capables d'atteindre d'autres tissus comme les poumons.

La monocrotaline, formant après métabolisation un métabolite relativement stable, est fréquemment responsable de lésions pulmonaires, chez le rat. A l'inverse, la rétroisine, dont le métabolite est plus réactif, n'atteint que très rarement d'autres tissus. Ainsi, de nombreux AP sont seulement hépatotoxiques.

### **II-1.3 Seuils de toxicité**

Le seuil de toxicité varie selon l'espèce animale. Les seuils les plus bas sont observés chez les espèces particulièrement sensibles comme les équidés, les bovins et l'homme. Ces espèces possèdent un fort pouvoir de transformation des AP en dérivés toxiques.

La dose létale de séneçon de Jacob, pour un cheval, est atteinte après l'ingestion chronique d'une quantité de séneçon (en matière sèche) correspondant à 3-5 % de son poids vif (soit 300 g par jour pendant 50 jours). Une intoxication chronique peut aussi être obtenue avec 50 à 100 g de séneçon par jour pendant six à huit semaines. Il est à noter que les AP représentent 0,2 à 0,3 % du poids de la plante sèche (29).

La toxicité aiguë existe chez le cheval mais elle est très rare. En effet, en raison de l'inappétence de la plante, la quantité d'AP ingérée est en général trop faible pour entraîner une telle toxicité (32). La dose nécessaire pour provoquer une intoxication aiguë n'est pas connue chez le cheval.

*Les séneçons sont donc toxiques en raison des AP qu'ils renferment. Ces derniers, métabolisés au niveau du foie en pyrroles hautement réactifs, endommagent le tissu hépatique. Cliniquement, cela va se traduire par l'apparition de signes variés, à dominance hépatique.*

## **II-2. Données cliniques : signes cliniques et fréquence d'apparition**

### **II-2.1 Signes généraux**

L'intoxication par les séneçons peut se manifester à travers un grand nombre de signes cliniques. Cette intoxication conduit à un état de souffrance hépatique qui aboutit *in fine* à une insuffisance hépatique.

Les signes cliniques observés sont ceux d'une insuffisance hépatique chronique ou, plus rarement, d'une insuffisance hépatique aiguë (2, 13, 16, 26, 33, 58). Les signes cliniques apparaissent, le plus souvent, après une longue phase clinique silencieuse.

La suspicion d'un trouble hépatique dépend de la reconnaissance d'un seul des signes cités ci-dessous. Un ou plusieurs signes cliniques seront observés, selon le cheval et le degré d'intoxication. Aucun d'entre eux n'est pathognomonique (42). La vitesse d'apparition, ainsi que l'intensité des signes cliniques, varie selon les individus.

Les symptômes de l'intoxication les plus fréquemment décrits dans la littérature seront étudiés l'un après l'autre. Ils sont classés en signes généraux, signes hépatiques, signes digestifs autres qu'hépatique, et signes respiratoires.

### **II-2.1.1 Amaigrissement et anorexie**

L'amaigrissement n'est observé que lors d'intoxication chronique. Après une longue période de latence où le cheval présente un bon état général, le cheval intoxiqué commence à perdre du poids. Parallèlement, un état d'anorexie se met en place progressivement. La perte de poids est très souvent le motif de consultation. C'est aussi un des symptômes les plus fréquemment décrits (16, 53).

Certains auteurs (43) préconisent d'évaluer chaque jour la quantité d'aliments ingérée et d'évaluer le poids de l'animal chaque semaine. A la moindre anomalie, ils conseillent d'approfondir les examens.

Le diagnostic différentiel de l'amaigrissement chronique devra se faire selon un diagnostic d'exclusion : il faut éliminer toutes les nombreuses autres causes d'amaigrissement du cheval (parasitisme, problème dentaire, phénomène tumoral...) avant d'envisager une atteinte hépatique.

### **II-2.1.2 Léthargie et isolement**

Les chevaux atteints sont souvent décrits par leurs propriétaires comme présentant un état dépressif. Ils sont tristes, moins toniques que d'habitude et portent la tête basse. Si l'animal fait partie d'un effectif, il s'isole souvent de ses congénères. Il est abattu, seul dans son coin. Ce symptôme est très fréquemment observé (53).

### **II-2.1.3 Œdème**

L'apparition d'un œdème ventral et celle d'œdèmes périphériques est décrite dans la littérature (43). L'origine de ces œdèmes serait plus liée à une hypertension portale induite par l'atteinte hépatique, qu'à une hypoalbuminémie et/ou une hypoprotéinémie qui ne sont pas toujours présentes (42).

### **II-2.1.4 Hyperthermie**

Une hyperthermie est beaucoup plus rarement décrite lors d'intoxication aux AP (43). Dans tous les cas, c'est un signe clinique qui n'apparaît que tardivement dans l'évolution de l'atteinte hépatique.

## **II-2.2 Signes hépatiques**

Les signes suivants sont qualifiés de « signes hépatiques » puisque leur présence résulte souvent directement d'un dysfonctionnement hépatique.

### **II-2.2.1 Ictère**

L'ictère se définit comme étant une coloration jaune des tissus. Il n'est nullement spécifique d'une atteinte hépatique. En effet, d'autres causes, comme les anémies hémolytiques ou de longues périodes de jeûne, peuvent conduire à l'apparition d'un ictère. Il est à noter également que certains chevaux (10 à 15 % d'entre eux) présentent physiologiquement des muqueuses discrètement jaunâtres (33).

La coloration jaune apparaît par fixation de bilirubine en excès dans les tissus. L'animal est alors en hyperbilirubinémie. Cette coloration s'observe aisément au niveau des muqueuses mais aussi de la sclère oculaire et, plus difficilement, au niveau des zones cutanées non pigmentées.

Lors d'insuffisance hépatique aiguë, on observe fréquemment un ictère franc ; celui-ci peut être plus discret, voire absent, lors d'insuffisance chronique (42).

Dans le cas d'une intoxication par le séneçon, l'hyperbilirubinémie est vraisemblablement induite par un déficit de la conjugaison de la bilirubine. C'est un ictère de rétention hépatique. La concentration en bilirubine non conjuguée est augmentée dans le plasma. L'ictère observé est ainsi le résultat d'une atteinte hépatocellulaire aiguë.

### **II-2.2.2 Photosensibilisation**

La photosensibilisation est un des signes cliniques qui peut apparaître lors d'intoxication aux AP (32, 35). Elle débute classiquement par un oedème érythémateux qui apparaît au niveau des zones dépigmentées de l'animal : le bout du nez et les lèvres sont souvent atteints en premier.

La photosensibilisation est un phénomène cutané qui apparaît à la suite d'une accumulation anormale de phylloérythrine circulante. La phylloérythrine est une molécule issue du métabolisme de la chlorophylle ; c'est un agent photosensibilisant endogène (32, 54).

La phylloérythrine est, dans des conditions normales, excrétée par le foie dans la bile. Lors d'insuffisance hépatique, la phylloérythrine passe dans la circulation générale ; elle est alors distribuée dans tous les tissus et notamment la peau. Cette molécule, dite « photo-dynamique », absorbe les rayons ultraviolets, entraînant ainsi la formation de radicaux libres qui détruisent les membranes cellulaires et provoquent des phénomènes de nécrose et d'inflammation. La concentration en phylloérythrine dans le sang peut être mesurée. En temps normal, celle-ci doit être inférieure à 10µg/dl (54).

Les oedèmes érythémateux évoluent en phlyctènes qui se rompent facilement et forment des croûtes. Cette dermatite est très prurigineuse (33).

L'intoxication par des AP est la principale cause d'affection hépatique conduisant à une photosensibilisation secondaire (54).

### **II-2.2.3 Signes nerveux : l'encéphalopathie hépatique ou encéphalose hépatique**

Lorsqu'elle est présente, l'encéphalose hépatique ou hépatoencéphalopathie témoigne d'une insuffisance hépatique sévère, conséquence d'un degré très avancé d'intoxication.



L'encéphalopathie hépatique est un désordre nerveux central, secondaire à l'insuffisance hépatique, qui se manifeste par des phases d'excitation entrecoupées de phases de somnolence et de dépression, voire de léthargie (32). C'est une anomalie réversible du métabolisme cérébral, induite uniquement par des altérations biochimiques. L'animal exprime des réponses exagérées ou diminuées aux stimuli, de la poussée au mur, une démarche compulsive, des bâillements répétés, de l'amaurose, une paralysie de la langue, de l'ataxie ou des tremblements. En outre, il peut y avoir une paralysie bilatérale des aryténoïdes (26, 39, 43, 53).

Les signes nerveux observés résultent d'une pathogénie multifactorielle dont certains déterminants restent encore hypothétiques. Ils ne sont pas associés à des lésions neurologiques et sont donc potentiellement réversibles (33). Des neurotoxines sont responsables, en partie, de l'encéphalopathie hépatique. Lors de défaillance fonctionnelle du foie (des cas d'encéphalopathies liés à un état d'hyperammoniémie, sans atteinte hépatique, ont toutefois déjà été décrits (39, 40)), l'élimination de l'ammoniaque, particulièrement abondante dans le sang porte, n'est plus effectuée. L'ammoniaque s'accumule ainsi dans la circulation générale et dans le liquide céphalo-rachidien. Bien que l'ammoniaque soit considérée comme un acteur principal dans le développement de l'encéphalopathie, il n'est pas seul à entrer en jeu (32, 38). En effet, il n'existe qu'une corrélation faible entre l'ammoniémie et l'expression de l'encéphalopathie (42). D'autres toxines, comme les mercaptans, les acides gras et les phénols, seraient également impliquées (40).

La neurotoxicité de l'ammoniaque se traduit par différentes altérations cérébrales. On note une modification du flux sanguin cérébral, une altération de la structure de la barrière hémato-méningée, des effets sur les propriétés électrophysiologiques du système nerveux central, ainsi que des interférences avec des neurotransmetteurs et/ou des voies biochimiques du système nerveux central (39, 54).

Bien que le cerveau puisse détoxifier l'ammoniaque en la convertissant en glutamine (qui possède aussi un potentiel neurotoxique), cette détoxification est limitée et rapidement saturée.

Une perturbation des acides aminés plasmatiques peut également conduire au développement d'une encéphalopathie. Ceci a été décrit chez l'homme et chez le chien. On peut supposer son existence chez le cheval (27). L'augmentation d'acides aminés aromatiques comme la méthionine et la glycine et, de manière concomitante, la diminution d'acides aminés ramifiés, comme la leucine, l'isoleucine et la valine, sembleraient participer à l'apparition de l'encéphalose. Ce déséquilibre plasmatique en acides aminés entraîne un afflux de glutamine dans le cerveau et une augmentation de l'absorption cérébrale en tryptophane, en phénylalanine et en tyrosine. On observe alors une production excessive de sérotonine et de « faux » neurotransmetteurs, comme l'octopamine. Parallèlement, on note une diminution de la synthèse en dopamine et en norépinéphrine. Ces faux neurotransmetteurs ne permettent pas l'obtention de potentiels membranaires post-synaptiques excitateurs. Le résultat est une déficience en neurotransmetteurs excitateurs (dopamine ou norépinéphrine) et un excès de neurotransmetteurs inhibiteurs (sérotonine), conduisant à un état d'encéphalopathie (13).

Dans le foie se trouve l'acide gamma amino butyrique transaminase, ou GABA transaminase, qui dégrade activement le GABA. Ce dernier est le principal neurotransmetteur inhibiteur du tissu cérébral et semble impliqué dans la pathogénie de l'encéphalose hépatique. Lors d'insuffisance hépatique, le GABA produit par la flore bactérienne intestinale court-circuite le foie, traverse la barrière hémato-méningée, se lie aux récepteurs GABA des membranes post-synaptiques et contribue à l'inhibition neuronale de l'encéphalopathie hépatique.

De nombreuses autres hypothèses ont été proposées pour expliquer le phénomène de l'encéphalopathie hépatique (38) : elles font intervenir les acides aminés aromatiques (55), la méthionine, le mercaptan, les acides gras, ou encore l' $\alpha$ -cétoglutarate (54).

La pathophysiologie de l'encéphalopathie hépatique reste encore à préciser. L'apparition de faux neurotransmetteurs, l'état d'hyperammoniémie, le rôle de la glutamine glutamate et de l' $\alpha$ -cétoglutarate, mais également celui des acides aminés aromatiques, de la méthionine et du mercaptan, des acides gras à chaîne courte, ou encore l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée, l'augmentation de la sensibilité aux neurotoxines sont autant de protagonistes possibles, de manière conjointe ou non, à l'apparition des troubles neurologiques.

La mort est imminente pour les chevaux présentant des signes sévères d'encéphalose hépatique. Seuls des signes modérés d'encéphalose sont compatibles avec un pronostic moins sombre (42).

D'autres signes, moins fréquemment observés, sont rapportés dans la littérature : de la polydipsie (43) et de l'ascite à la suite de l'hypertension portale (33, 44).

### **II-2.3 Modification du transit**

Lors d'intoxication par les sénéçons de Jacob et du Cap, des symptômes digestifs peuvent apparaître. Une anorexie s'associe quasi-systématiquement à des signes de coliques digestives, accompagnées de constipation ou de diarrhée. Le cheval montre des signes de douleur, les plus souvent modérés et intermittents, mais de plus en plus fréquents dans le temps. Il gratte, se roule et regarde ses flancs.

Quelques cas d'impaction gastrique ont été décrits secondairement à l'intoxication (17, 42, 47, 52). La rupture de l'estomac ou l'euthanasie pour des raisons humanitaires est, dans ce cas, la cause du décès. Les chevaux atteints montraient auparavant d'autres symptômes, tels que l'amaigrissement, la photosensibilisation... Brutalement, leur état s'est détérioré. Ils ont présenté un reflux naso-gastrique spontané et des signes de douleurs sévères. Il convient, dans ce cas, de faire un diagnostic différentiel avec un cas de « Grass sickness », ainsi qu'avec toute autre cause d'iléus de l'intestin grêle.

A l'autopsie, l'estomac apparut rompu et chargé d'un contenu très sec et très impacté. Le foie présenta des lésions histologiques compatibles avec une intoxication par des AP. Aucune autre anomalie ne fut notée au niveau du reste du tractus digestif, et aucune explication à la rétention des aliments dans l'estomac ne fut formulable.

La relation entre les AP et l'impaction gastrique n'est pas encore connue. La perturbation de la motricité gastro-intestinale, qui aboutit à une impaction de l'estomac, pourrait être due à une modification de la synthèse, de la sécrétion ou de l'action de neurotransmetteurs induite par les AP (42).

L'intoxication par le sénéçon de Jacob doit donc être prise en considération lors d'un diagnostic différentiel d'iléus gastro-intestinal.

## II-2.4 Signes respiratoires

Dans quelques rares cas d'intoxication par les séneçons, on peut noter des troubles de la fonction respiratoire. En effet, comme nous l'avons signalé précédemment, seuls certains métabolites très stables sont capables d'atteindre les poumons (23).

Certains cas d'atteinte respiratoire ont été observés lors d'intoxication au séneçon de Jacob (53) : typiquement l'animal a présenté des difficultés respiratoires, avec une dyspnée inspiratoire, voire expiratoire, s'accompagnant d'une distension importante des naseaux. Deux cas de figures sont alors possibles :

- aucune anomalie n'est à noter lors de l'examen clinique des poumons. En revanche, à l'endoscopie des voies respiratoires supérieures, on observe une parésie laryngée et parfois la présence de pétéchies sur l'épiglotte et les cartilages aryténoïdes. A l'autopsie, le poumon est normal.
- l'auscultation pulmonaire est anormale. A la radio thoracique, on constate des images de densification et de consolidation pulmonaires. A l'autopsie, le poumon est congestionné de manière diffuse et l'examen histopathologique révèle une sévère congestion vasculaire, la présence d'un œdème pulmonaire et de nombreux hémosidérocytes dans les alvéoles.

Dans les deux cas, le foie présente des anomalies macroscopiques et, à l'examen histopathologique, les lésions observées évoquent celles d'une intoxication par des AP.

La parésie laryngée serait en fait une des manifestations cliniques de l'atteinte neurologique liée à l'encéphalose hépatique (42). Les animaux souffrant de cette paralysie présentaient également des troubles du comportement, avec de l'ataxie, de la poussée au mur... La dyspnée serait donc d'origine purement neurologique (53).

## II-2.5 Autres symptômes

Des avortements ont été observés après l'ingestion accidentelle d'importantes quantités de séneçon commun (34). La Cinq des six juments gestantes ont avorté dans les deux mois suivant l'ingestion du séneçon. Il n'a pas été précisé à quel stade de la gestation ces avortements ont eu lieu. Les quatre juments pour lesquelles l'intoxication n'a pas été fatale ont pu reprendre la reproduction avec succès l'année suivante.

Une baisse de la fertilité, voire de l'infertilité, a été observée chez des étalons ayant consommé des quantités sub-létales de séneçon commun (24).

On a également rapporté dans la littérature une hémoglobinurie chez certains chevaux intoxiqués par le séneçon (53).

## II 2.6 Fréquence des différents symptômes

Les signes d'intoxication les plus fréquemment observés sont l'amaigrissement chronique et la léthargie (53), l'anorexie et l'ictère viennent ensuite. Les signes de photosensibilisation sont observés en été. Les signes traduisant un état d'encéphalose hépatique, ainsi que les signes de coliques digestives, apparaissent tardivement dans l'évolution de la maladie et, fréquemment, au stade terminal.

*De nombreux signes cliniques peuvent donc être observés lors d'intoxication par les séneçons. Si l'un d'entre eux est susceptible d'évoquer l'action des AP, aucun n'est spécifique à cette intoxication. Pourtant, l'observation de ces symptômes devra conduire, avec l'aide d'autres observations, au diagnostic d'intoxication par les séneçons.*

## II-3. Diagnostic

Le diagnostic est orienté par l'observation conjointe des signes cliniques, de l'historique de l'animal et de l'observation de son milieu de vie. On considérera également les paramètres hémato-biochimiques. Le diagnostic de certitude est effectué grâce à l'analyse histopathologique du tissu hépatique et confrontation avec les signes cliniques.

L'intoxication par les séneçons conduit à un état de souffrance hépatique qui aboutit *in fine* à une insuffisance hépatique. De très nombreux signes cliniques et biochimiques sont évocateurs d'une telle atteinte, mais peu pathognomoniques. Les informations les plus importantes dans l'établissement du diagnostic sont les données apportées par les commémoratifs et le contexte épidémiologique.

Nous allons détailler successivement les différents examens complémentaires utiles pour confirmer l'atteinte hépatique et rechercher l'agent causal. Nous insisterons évidemment sur les paramètres les plus pertinents, tout en gardant à l'esprit que l'interprétation de ces informations peut être déroutante.

Toutes les valeurs des paramètres sont données à titre indicatif. Elles doivent être adaptées aux conditions du laboratoire dans lequel les analyses sont réalisées.

### II-3.1 Facteurs non spécifiques et leur variation lors d'intoxication au séneçon.

#### II-3.1.1 Biochimie

##### II-3.1.1.1 Enzymologie

La mesure de l'activité sanguine de certaines enzymes peut orienter le diagnostic (18, 20). L'activité sérique augmentée de certaines enzymes témoigne de dommages hépatobiliaires. Cette étude est à mener avec beaucoup de précaution.

En effet, il convient de préciser d'abord que peu d'enzymes sont strictement spécifiques du foie, chez le cheval comme chez la plupart des espèces. Beaucoup d'entre elles

sont à la fois présentes dans d'autres tissus tels que les muscles, l'intestin, ou encore le cœur. Leurs variations s'interprètent donc avec de nombreuses réserves et en combinaison avec d'autres paramètres.

De plus, ces enzymes ont des temps de demi-vie relativement courts : leur concentration plasmatique devra être mesurée à plusieurs reprises. Enfin, il convient de traiter rapidement les prélèvements.

Nous allons successivement revenir sur chacune de ces enzymes. Un tableau récapitulatif est présenté en annexe 3.

#### II-3.1.1.1.1 Sorbitol Déshydrogénase (SDH)

La sorbitol déshydrogénase (SDH) est l'enzyme hépatocellulaire la plus spécifique. Elle est présente en forte concentration dans le cytoplasme des hépatocytes et en très faible concentration dans les reins et l'intestin (44).

Elle a un temps de demi-vie court. Elle se trouve usuellement dans le sérum à des valeurs comprises entre 1 et 10 UI/l, suivant les laboratoires. Classiquement, la concentration sérique est inférieure à 5-6 UI/l. Une augmentation importante de son activité témoigne spécifiquement d'une souffrance hépatocellulaire. Néanmoins, chez le foal de 2 à 4 semaines, la valeur de la SDH est physiologiquement plus élevée (54).

Témoin spécifique de la nécrose hépatique, dès que celle-ci débute, l'activité de la SDH (10) augmente pendant les 4 à 5 premiers jours suivant l'agression hépatique (33). Rapidement (en 24h), cette activité redescend à des valeurs usuelles, bien que le mécanisme pathologique soit encore actif et que le cheval continue à ingérer des AP (34).

La SDH est très fragile dans les prélèvements (stabilité à température ambiante de 2 à 12h au maximum).

#### II-3.1.1.1.2 Glutamate Déshydrogénase (GLDH)

La glutamate déshydrogénase (GLDH) est une enzyme hépatique, surtout présente dans le noyau des hépatocytes. Elle est considérée comme spécifique du foie même si la GLDH peut également se retrouver à de très faibles concentrations au niveau des tissus musculaires, rénaux, cérébraux et intestinaux. Elle présente une cinétique d'élimination rapide avec un temps de demi-vie de 14 heures. Contrairement à la SDH, la GLDH est relativement stable dans les prélèvements. Les prélèvements doivent être analysés dans les 12h sur sang total, ou dans les 48h sur sérum maintenu au frais. Cette enzyme a de plus, chez le cheval, une excellente spécificité hépatocytaire. Pour ces raisons, on préfère souvent doser la GLDH par rapport à la SDH. L'activité de la GLDH augmente dans les stades précoces de l'intoxication mais l'intensité de l'augmentation est variable suivant les chevaux (10, 42). Elle témoigne d'une nécrose des hépatocytes. Sa concentration plasmatique redescend lorsque beaucoup de cellules hépatiques sont détruites.

C'est donc une enzyme qui a peu d'intérêt, dans la mesure où, comme la SDH, son activité n'augmente qu'en tout début de la maladie.

#### II-3.1.1.1.3 Phosphatases alcalines (PAL)

Les phosphatases alcalines (PAL) sont des enzymes hépatiques placées au niveau du pôle biliaire des hépatocytes. On les retrouve aussi dans de nombreux autres tissus que le foie tels que les os, l'épithélium intestinal, les tubules rénaux, les leucocytes et les plaquettes (10).

Usuellement, chez le cheval, les PAL ont des concentrations plasmatiques comprises dans l'intervalle : 138-251 UI/l. L'activité des phosphatases alcalines augmente dans les cas

de cholangites, de cirrhose biliaire et d'obstruction extra hépatique des canaux biliaires. Elles témoignent donc de cholestase.

Il faut noter que, chez le foal, l'activité des PAL est physiologiquement plus importante, ceci est lié à la croissance osseuse. De plus, un traitement à base de glucocorticoïdes ou d'anticonvulsivants augmente son activité sans atteinte hépatobiliaire.

Cette enzyme est donc peu spécifique mais, vu sa grande stabilité dans les prélèvements sanguins, elle est utile en pratique courante.

L'étude de Craig *et al.* (10) a montré que l'évolution des concentrations sériques des PAL à la suite de l'intoxication par le séneçon de Jacob, varié selon les chevaux. Classiquement, il est observé de multiples pics avec, à chaque fois, un retour aux valeurs de référence et une augmentation persistante en phase terminale. Une autre étude (12) a montré que, lors d'une intoxication de 22 chevaux par les AP, la concentration plasmatique en PAL a varié chez ces chevaux avec une sensibilité de 58 %.

#### II-3.1.1.1.4 Lactate Déshydrogénase (LDH)

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme hépatocellulaire non spécifique qui catalyse l'oxydation du L-lactate en pyruvate. La LDH se retrouve dans le plasma sous forme d'isoenzymes. On s'intéresse donc à l'isoenzyme 5 (LDH-5) qui est majoritaire dans le foie (44). Cette dernière possède une cinétique d'élimination intermédiaire. Les concentrations sériques usuelles sont comprises entre 162 et 412 UI/l. Cette activité enzymatique doit être mesurée dans les 36h sur du sérum maintenu à température ambiante. Son activité n'augmente que lors de la phase terminale de l'intoxication ( $\geq 500$  UI/l), aussi, une augmentation traduit un pronostic très sombre (34).

#### II-3.1.1.1.5 Aspartate Amino-Transférase (ASAT)

L'aspartate amino-transférase (ASAT) est une enzyme hépatobiliaire peu spécifique. Elle est sensible, mais peut être d'origine hépatocytaire et d'origine musculaire. De ce fait, toute augmentation sérique de son activité traduit un état inflammatoire, traumatique ou une dégénérescence des tissus qui en sont riches. Elle augmente lors d'efforts musculaires moyens à importants. Ainsi, il convient de doser aussi la concentration plasmatique des créatines phosphokinases (CPK) car une augmentation de cette enzyme traduit une atteinte musculaire.

L'ASAT présente, tout comme la LDH, un temps d'élimination intermédiaire (demi-vie de 3 à 12j). Elle est relativement stable dans les prélèvements sanguins. Les valeurs usuelles sont comprises dans un intervalle de 160 à 400 UI/l.

Lors d'une intoxication par les AP, une augmentation de la concentration sérique supérieure à 400 UI/l est significative (57). L'activité de l'ASAT reste élevée tout au long de l'intoxication, à l'inverse de celle des autres enzymes qui retourne progressivement à des valeurs usuelles. La mesure de l'activité de l'ASAT semble être un bon outil de suivi lors d'intoxication par le séneçon (34).

#### II-3.1.1.1.6 Gamma Glutamyl Transférase (GGT)

La gamma glutamyl transférase (GGT) est une enzyme d'origine hépatique peu spécifique. On la retrouve dans le foie mais également dans le pancréas et les reins (6). Elle témoigne d'un dommage biliaire ou d'une cholestase. La GGT présente une cinétique d'élimination lente (2 à 4 semaines). Le temps de demi-vie n'est pas connu chez le cheval. Les valeurs usuelles de la concentration sérique oscillent entre 13 et 44 UI/l. La GGT est stable dans le sérum pendant plusieurs jours. En pratique, l'augmentation de sa concentration

sérique témoigne d'une obstruction des canaux biliaires. La GGT est l'enzyme la plus sensible (75 %) pour détecter une affection hépatique chez le cheval (12, 15).

Dans une étude (10) visant à suivre l'évolution sérique de différentes enzymes hépatiques au cours d'une intoxication, huit poneys sur un total de douze ont été alimentés de manière continue (pour quatre d'entre eux) ou ponctuelle (pour les quatre autres) avec du séneçon de Jacob. Chez les huit poneys, la GGT a été la première enzyme dont l'activité a augmenté à la suite de l'ingestion de séneçon de Jacob. Pour sept poneys sur les huit soumis à l'expérience, la GGT est restée élevée jusqu'à la fin des mesures. Chez le 8<sup>ème</sup> poney, la GGT a augmenté pendant les deux premières semaines pour redescendre ensuite et finalement remonter au moment de la mort. La concentration sérique de la GGT augmente souvent dès la 2<sup>ème</sup> semaine d'ingestion d'AP et toujours après la 10<sup>ème</sup> semaine d'exposition. Elle reste ensuite au-dessus des valeurs usuelles au cours du temps avec des concentrations sériques supérieures à 50 UI/l (57).

Ainsi, on constate l'intérêt du suivi de la concentration en gamma glutamyl-transférase lors d'une intoxication par les AP. L'activité de celle-ci augmente tout au long de l'évolution de l'intoxication. Lors d'intoxication chronique, sa concentration dépasse souvent 50 UI/l. Il convient toutefois, en raison du faible nombre de données expérimentales sur les variations de la GGT au cours du temps, de rester prudent lors d'un suivi avant d'interpréter une chute d'activité de la GGT comme signe d'un bon pronostic (10). L'augmentation de l'activité de la GGT semble être un indicateur précoce et fiable des dommages hépatiques. De plus, son dosage facile et sa stabilité dans le sérum en fait une enzyme de choix dans l'exploration de l'intoxication. L'augmentation de son activité n'est cependant pas corrélée avec la sévérité des lésions (34).

*Les variations d'activité des différentes enzymes présentées permettent de mettre en évidence une altération hépatique mais ne sont pas pathognomoniques d'une intoxication par des AP.*

*Le dosage de certaines de ces enzymes est utile pour confirmer l'atteinte hépatique, même si beaucoup d'hépatocytes doivent être endommagés avant de mesurer des modifications. Alors que les variations d'activité enzymatiques, et surtout de celle de la GGT, s'observent dans la plupart des cas avant tout signe clinique (26, 34), la variation de certaines enzymes pourrait avoir une certaine valeur pronostique. Nous reviendrons sur cette notion un peu plus loin dans notre étude.*

*Enfin, les enzymes hépatiques qui seront préférentiellement mesurées en pratique courante seront les enzymes les plus stables dans les prélèvements (donc les moins contraignantes pour le praticien) et celles qui se maintiennent à des valeurs significativement élevées tout au long de la progression de l'intoxication, soit la GGT et les ASAT (10, 26, 34).*

### II-3.1.1.2 Mesure de la bilirubinémie

La bilirubine est un produit de dégradation de l'hème par le tissu réticulo-endothélial. La bilirubine liée à l'albumine est transportée jusqu'au foie où elle est conjuguée, puis excrétée dans la bile. Physiologiquement, la concentration sérique de la bilirubine totale est inférieure à 35 mmol/l chez le cheval (soit < 2 mg/dl) (VU : 1,7-32,5 mmol/l) (33).

Une hyperbilirubinémie peut tout aussi bien résulter d'une atteinte hépatobiliaire (augmentation surtout de la fraction conjuguée), que d'un phénomène d'hémolyse (augmentation de la fraction non conjuguée), ou être physiologique et résulter, par exemple, d'un jeûne de plus de douze heures. Elle est donc peu spécifique d'une atteinte hépatobiliaire

et, de plus, peu sensible. L'hyperbilirubinémie précède l'apparition de l'ictère, qui devient perceptible au-delà d'une concentration de 3 mg/dl (33).

Lors d'intoxication par les AP, la concentration sérique en bilirubine totale peut varier ou non. Sa mesure n'a pas d'intérêt quant au diagnostic de l'intoxication ni quant à la progression des lésions hépatiques (34).

#### II-3.1.1.3 Mesure des protéines sériques

En mesurant la concentration sérique en protéines (VU : 58-75 g/l) et en albumine (VU : 23-35 g/l), on évalue la capacité de synthèse du foie. Lors d'une insuffisance hépatique chronique et, notamment, lors d'intoxication par le séneçon, la concentration plasmatique en protéines totales est rarement diminuée, car la diminution de la concentration de l'albumine est souvent compensée par l'augmentation de celle des globulines (combinaison hypergammaglobulinémie-hypoalbuminémie) (33).

#### II-3.1.1.4 Dosage des acides aminés plasmatiques

Une des fonctions du foie, avec l'aide des tissus périphériques, est de maintenir dans le sang l'équilibre du pool en acides aminés (AA). En effet, un AA présent en quantité anormalement excessive risque de nuire à la synthèse de protéines et au transport des autres AA à travers la barrière hémato-méningée. Une altération de l'équilibre du pool d'AA peut avoir des répercussions sur la quantité de neurotransmetteurs cérébraux synthétisés.

La leucine, l'isoleucine et la valine sont des AA à chaîne ramifiée. Ils sont catabolisés majoritairement au niveau des muscles. La phénylalanine (Phe) et la tyrosine (Tyr) sont des AA aromatiques, catabolisés dans le foie. Ces derniers peuvent ainsi s'accumuler dans le sang lors de dysfonctionnement hépatique.

L'étude du ratio entre les concentrations plasmatiques en AA à chaîne ramifiée et les concentrations plasmatiques en phénylalanine et en tyrosine, permet d'objectiver une altération hépatique (27). Chez un cheval sain, le ratio est aux alentours de 3 à 4. L'euthanasie est préconisée quand le ratio atteint les 1,3-1,5.

Une des études menée par Gulick et son équipe (27) a consisté à suivre les concentrations plasmatiques d'un certain nombre d'acides aminés lors d'une intoxication par des AP. Il ressort de l'étude que, chez cinq des six chevaux volontairement intoxiqués par des AP, le ratio AA à chaîne ramifiée/AA aromatiques a diminué progressivement. Les signes cliniques sont apparus quand le ratio est tombé à une valeur de 2, sauf chez un cheval, dont le ratio est resté dans des valeurs usuelles jusqu'à la semaine précédant sa mort.

Ce ratio pourrait donc être un bon outil diagnostique pour révéler une atteinte hépatique, avant que celle-ci n'entraîne l'apparition de signes cliniques. Dans cette étude, il n'y a pas eu de retour à un ratio usuel 14 mois après l'arrêt d'ingestion du séneçon (34). Il ressort toutefois des conclusions de cette étude que de faux négatifs peuvent exister (un cheval cliniquement normal avec un ratio normal peut avoir ingéré des PA).

Ce ratio est un très bon outil pronostic (nous en reparlerons plus tard dans la troisième partie). Malheureusement, le dosage des concentrations plasmatiques en AA n'est pas effectué par les laboratoires vétérinaires français. Le ratio semble, pour le moment, une donnée impossible à obtenir pour un praticien.

L'augmentation des concentrations plasmatiques en ornithine, en phénylalanine et en tyrosine entraîne secondairement une augmentation de leur quantité dans les urines. Il serait peut être intéressant d'explorer la concentration dans les urines de ces acides aminés, comme l'a souligné Gulick *et al.* (27), en vue de développer une méthode de diagnostic plus rapide, plus facile et moins coûteuse.



Une augmentation significative de la glutamine, la tyrosine, la proline, la lysine, l'histidine, l'alanine, la phénylalanine, la méthionine, l'acide aspartique, l'ornithine ou l'asparagine a été également observée dans le plasma de chevaux juste avant la mort (27). Ces AA présentaient des concentrations 4,5 à 12 fois leur valeur normale. Cette augmentation massive a également été constatée chez des hommes souffrant d'encéphalose hépatique. L'augmentation résulte probablement d'un catabolisme protéique massif. La mesure de la concentration plasmatique de ces AA est toutefois peu utile ; les modifications apparaissent trop tardivement pour comporter un intérêt diagnostique ou pronostic. De surcroît, ce sont des examens lourds et longs à mettre en pratique sur le terrain.

L'acide  $\alpha$ -aminoadipique et l'acide  $\alpha$ -aminobutyrique sont tous deux indétectables dans le sérum d'un cheval sain. Ces deux acides ont été décelés chez tous les chevaux intoxiqués expérimentalement : soit en phase terminale, soit plus précocement, jusqu'à cinq semaines avant la mort (27).

#### II-3.1.1.5 Ammoniémie

L'ammoniaque est convertie en urée au niveau du foie grâce à une uréase. Physiologiquement, une augmentation de l'ammoniémie traduit une défaillance du système de détoxification hépatique et signifie que la conversion d'ammoniaque en urée ne se fait plus, ou alors, est réduite. On observe souvent, de manière simultanée, une diminution de l'urémie (VU : 2,9-9,6 mmol/l) et des signes cliniques liés à la concentration plasmatique en ammoniaque.

Le dosage de l'ammoniémie est délicat et nécessite un traitement rapide des prélèvements. Le prélèvement doit être effectué dans un tube EDTA et doit être analysé dans les deux heures. Toute concentration plasmatique supérieure à 55  $\mu$ mol/l est considérée comme anormale (54).

Une intoxication aux AP entraîne une augmentation significative de l'ammoniémie, mais ce dosage est loin d'être spécifique d'une intoxication. L'étude menée par Gulick *et al.* (27) a montré qu'il existait une augmentation progressive de l'ammoniémie au cours de l'évolution de l'intoxication par les AP. Au moment de la mort, la valeur avait été multipliée par 4.

#### II-3.1.1.6 Glycémie

La glycémie peut diminuer, tout comme elle peut augmenter, lors de stade avancé d'intoxication aux AP. Une hypoglycémie peut apparaître lors d'encéphalose hépatique : c'est à dire, en phase terminale d'intoxication (42, 54). Elle signe l'altération des capacités de néoglucogénèse hépatique. Elle n'a donc aucun intérêt diagnostique, mais une importance thérapeutique, car il est nécessaire d'éviter toute diminution de la glycémie (VU : 4-6,3 mmol/l), sous peine d'aggraver les signes nerveux. A l'inverse, une hyperglycémie peut être observée lors d'encéphalose hépatique (42). Celle-ci pourrait être due à l'apparition d'une insulino-résistance (déjà décrite chez l'homme), ou être secondaire à l'augmentation du cortisol circulant, libéré en réponse au stress de l'atteinte hépatique.

Ainsi, des variations de la glycémie peuvent survenir lors d'une intoxication par les AP, mais ces variations, qui n'apparaissent que tardivement, ne sont ni constantes ni pathognomoniques de l'intoxication.

## **II-3.1.2 Hématologie**

### **II-3.1.2.1 Numération- Formule**

L'étude des paramètres hématologiques n'est pas pertinente pour le diagnostic d'une intoxication par les AP. On peut observer, comme lors de nombreuses affections, des modifications de la formule sanguine avec, notamment, une leucocytose modérée (26).

### **II-3.1.2.2 Tests de coagulation**

Le foie est le lieu de synthèse de nombreux facteurs de la coagulation. Toute perturbation de la fonction hépatique peut donc entraîner des modifications de la coagulation. Des troubles de celle-ci, avec apparition de pétéchies, saignements de nez, ainsi que d'autres modifications comme l'allongement des temps de prothrombine, de céphaline...apparaissent en phase terminale de l'intoxication (33, 42). De nombreuses autres affections peuvent toutefois entraîner de telles modifications. Ces tests ne sont donc pas d'une grande aide au diagnostic. En revanche, ils témoignent d'un pronostic plus que sombre.

Ainsi, les variations observées ne sont nullement spécifiques d'une atteinte hépatique et encore moins d'une intoxication par les AP.

## **II-3.1.3 Evaluation de la fonction hépatique**

L'évaluation de la fonction hépatique peut passer par la mise en œuvre de certains tests chez le cheval. Nous allons détailler successivement ces différents tests en indiquant leur pertinence dans le diagnostic d'intoxication par les AP.

### **II-3.1.3.1 Test de clairance de la bromosulfophtaléine (BSP)**

La bromosulfophtaléine (BSP) est un colorant principalement métabolisé par le foie. Sa clairance plasmatique témoigne de la capacité fonctionnelle du foie à l'éliminer (la clairance hépatique d'une substance est le volume virtuel de plasma que le foie est capable d'épurer complètement de cette substance par unité de temps). Le protocole est simple : après une injection par voie veineuse de 2,2 mg/kg de BSP, des prises de sang (sur tubes héparinés) sont réalisées toutes les 3 minutes pendant 15 minutes.

Le temps de demi-vie de la BSP est défini comme le temps au bout duquel la concentration en BSP a diminué de moitié par rapport à sa concentration initiale. Chez un cheval sain, ce temps est normalement compris entre 2 et 3,5 minutes. Un temps de demi-vie supérieur à 4 minutes témoigne d'un état pathologique chez le cheval (2).

Ce test a ses limites. Les résultats sont, en effet, à interpréter avec des réserves. Un jeûne, une hypoalbuminémie ou, encore, la présence d'un ictère entraînent un allongement de ce temps de demi-vie.

Dans les cas d'intoxication par les AP, la clairance de la BSP est modifiée avant que n'apparaissent les signes cliniques (12). Dans une étude menée par Mendel *et al.* (43) aux Etats-Unis, 9 chevaux furent nourris pendant 89 à 159 jours avec du foin contenant du sénéçon commun, correspondant à un apport d'environ 233 mg de AP/kg/cheval. Des tests de clairance à la BSP ont été régulièrement effectués au cours du temps. Le temps de demi-vie de la BSP était de 3,5 minutes à J 35, puis de 4 minutes entre le 35<sup>ème</sup> et le 70<sup>ème</sup> jour. Au-delà du 70<sup>ème</sup> jour, ce temps est devenu supérieur à 4 minutes. Une à deux semaines avant la mort (entre le 151<sup>ème</sup> et le 222<sup>ème</sup> jour), ce temps a dépassé 20 minutes chez la plupart des chevaux de l'étude. C'est dans cette dernière période que sont apparus les premiers signes cliniques.

Néanmoins, ce test est considéré aujourd'hui comme obsolète. En effet, il n'apporte pas d'informations supplémentaires sur l'atteinte hépatique par rapport à des dosages simples, comme, par exemple, le dosage de la GGT (15, 54). De plus, il ne permet pas d'évaluer finement la progression des dommages hépatiques (2, 15, 34, 43).

### II-3.1.3.2 Les acides biliaires

Les acides biliaires sont synthétisés puis conjugués dans le foie. Excrétés dans la bile, ils sont ensuite partiellement absorbés par l'intestin avant d'être en partie ré-excrétés dans la bile (cycle entéro-hépatique). Une faible quantité passe dans la circulation générale (44). En cas de trouble hépatobiliaire, leur excrétion biliaire diminue et une plus grande proportion d'acides biliaires passe dans le sang. Une augmentation de leur concentration sérique traduit donc une altération de leur métabolisme hépatique et/ou de leur excrétion biliaire.

Les acides biliaires sont peu sensibles mais très spécifiques d'une affection hépatique, surtout si celle-ci est chronique et associée à une rétention biliaire.

Ce test est facile à mettre en œuvre. Les acides biliaires sériques totaux sont mesurés (VU : 0,5-11,4  $\mu\text{mol/l}$ ) (54). Le prélèvement doit être effectué sur tube sec.

Une valeur de plus de 20  $\mu\text{mol/l}$  indique une atteinte hépatobiliaire (2). Il faut toutefois noter que la concentration sérique en acides biliaires est physiologiquement plus élevée chez le poulain (VU : 1-13  $\mu\text{mol/l}$ ).

Une élévation significative de la concentration plasmatique en acides biliaires (43, 53) a été constatée lors d'intoxication par les AP. Dans l'étude menée par Mendel *et al.* (43), une corrélation significative a été notée entre la quantité d'AP ingérée et les concentrations en acides biliaires au cours du temps. Les 9 chevaux intoxiqués expérimentalement ont vu leur concentration plasmatique en acides biliaires doubler, et ce, pour certains, dès le 119<sup>ème</sup> jour précédant. Les acides biliaires auraient une bonne valeur prédictive. Nous y reviendrons plus loin.

### II-3.1.4 Echographie hépatique

L'échographie hépatique est un examen non invasif qui permet d'observer la structure d'une partie du foie (20, 54, 61).

Techniquement, il faut une sonde de 3,5 à 5 MHz avec laquelle, chez le cheval, on peut explorer la zone s'étendant du 6<sup>ème</sup> au 15<sup>ème</sup> espace intercostal du côté droit et du 6<sup>ème</sup> au 9<sup>ème</sup> espace intercostal du côté gauche. Il convient de noter que toute la partie du foie cachée par les poumons n'est pas explorable par échographie, dans cette espèce.

Normalement, le foie est reconnaissable à sa vascularisation et à son parenchyme homogène, d'échogénicité intermédiaire entre celle du rein et celle de la rate. La veine porte a une paroi plus échogène que celle des veines hépatiques. A l'état normal, les canaux biliaires ne sont pas visibles (54).

Lors d'intoxication par les AP, il est possible d'observer des images pathologiques mais non pathognomoniques. Lors d'une intoxication aiguë, une diminution globale de l'échogénicité, avec des zones irrégulières multifocales accompagnées parfois d'une hépatomégalie, a été observée. Lors d'intoxication chronique, on a constaté plutôt une augmentation de l'échogénicité du parenchyme, liée à une fibrose, avec, généralement, une atrophie du foie et l'épaississement des canaux biliaires, qui deviennent visibles à l'échographie (54).

L'échographie hépatique est un examen complémentaire assez aisé à mettre en place sur le terrain. L'interprétation des lésions nécessite cependant un minimum d'expérience. En fonction des images observées, cette méthode permet d'orienter le diagnostic et le pronostic (présence de fibrose, hypertrophie des canaux biliaires ou encore atrophie hépatique). Les lésions hépatiques entraînées par les AP peuvent aussi être évaluées de manière régulière tout au long de l'évolution de la maladie.

Enfin, l'échographie est très utile pour réaliser une biopsie hépatique, seul moyen d'obtenir un diagnostic de certitude de l'intoxication. Nous en reparlerons plus loin.

### **II 3.1.5 La Micrographie : témoin de l'ingestion du toxique du vivant de l'animal**

La micrographie est une technique d'observation par microscopie optique des tissus végétaux (55). Les caractéristiques anatomiques de l'agencement des différentes couches cellulaires au niveau des différentes parties du végétal, et surtout au niveau de l'épithélium des feuilles, permettent d'identifier un végétal car chaque plante présente une structure anatomique spécifique.

Les tissus observés doivent résister au processus de la digestion des animaux et sont observés dans les matières fécales. Dans les contenus digestifs, l'analyse n'est possible en général qu'après la mort.

Ainsi, grâce à cette technique, l'examen des crottins peut mettre en évidence une intoxication aiguë au séneçon de Jacob ou au séneçon du Cap. Dans les cas d'intoxication chronique, cette méthode n'est pas utilisable car l'ingestion de séneçon a lieu bien avant l'apparition des signes cliniques.

En pratique, l'échantillon de crottin est préparé avant l'examen microscopique. Les fèces sont lavées à l'eau chaude sur tamis (2,5 à 4 mm) et le refus du tamis est plongé dans un mélange eau de javel-alcool. On laisse agir jusqu'à ce que l'échantillon devienne à peu près transparent, puis on rince à l'eau. L'opération peut être répétée plusieurs fois si nécessaire. La préparation est alors placée entre lame et lamelle dans une goutte de glycérine pure. Les préparations sont observées à des grossissements de x 100 à x 200.

On observe l'ensemble de la lame puis l'on décrit les différentes caractéristiques de l'épiderme inférieur des feuilles. Chaque séneçon est identifiable grâce à sa combinaison unique de codes. Par exemple :

- *Senecio inaequidens* correspond à la combinaison suivante :  
23/61/66/73/74/78/82/86/90
- *Senecio jacobaea* correspond à la combinaison suivante :  
23/33/61/66/73/74/79/82/86/90/97

Les images microscopiques correspondantes sont présentées à l'annexe 4 avec la légende des codes.

Comme ces deux séneçons sont deux plantes du même genre, on observe peu de différences entre elles, mais la détermination est cependant possible.

La micrographie est une méthode précieuse pour confirmer ou infirmer l'ingestion de séneçon par un animal. Malheureusement, l'intoxication se fait principalement sur un mode chronique, donc l'ingestion de la plante a eu lieu dans les mois précédant l'apparition des signes cliniques. Bien que la micrographie soit inefficace dans le diagnostic d'une

intoxication latente de longue durée, elle peut permettre d'élucider des suspicions d'intoxication aiguë, si le cheval est au pré ou s'il ingère un foin de qualité douteuse. Dans ce cas, toutefois, l'observation du séneçon doit être possible directement dans le pré ou dans le foin.

Selon les mêmes principes et les mêmes critères d'identification, on peut également vérifier, avant ingestion, la composition du foin ou de n'importe quel autre aliment et s'assurer ainsi qu'il est bien exempt de séneçon.

Pour soumettre les échantillons à l'analyse, il suffit de les envoyer à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, au service d'alimentation et de toxicologie végétale.

### **II-3.2 Diagnostic de certitude : la biopsie hépatique**

Il est relativement aisé de suspecter une hépatopathie, compte tenu des examens complémentaires disponibles. En revanche, le diagnostic de la cause de l'hépatopathie est difficile à mettre en évidence : même l'échographie ne permet pas de reconnaître les lésions, souvent diffuses et non visibles à l'examen macroscopique.

Le diagnostic de l'intoxication par les AP ne peut être réalisé avec certitude qu'après confrontation entre l'analyse histologique de biopsies de foie et l'observation des signes cliniques avec les commémoratifs. Ce diagnostic peut être posé du vivant de l'animal.

La biopsie hépatique et l'interprétation histologique des prélèvements obtenus, que nous allons détailler ici, sont des examens indispensables pour poser un diagnostic d'intoxication aux séneçons.

#### **II-3.2.1 La biopsie hépatique chez le cheval**

La suspicion d'intoxication aux AP constitue une excellente indication pour une biopsie hépatique. Avant de réaliser une biopsie hépatique, il convient de prendre quelques précautions préalables. Il faut réaliser systématiquement (50, 54, 61) :

- un bilan sanguin complet afin d'écartier toute anomalie de la coagulation,
- un sérum antitétanique,
- une antibiothérapie de couverture.

La biopsie du foie est contre-indiquée dans les cas suivants :

- existence d'une coagulopathie en raison du risque d'hémorragie ; il est vivement déconseillé de réaliser une biopsie lors des stades terminaux d'affection par les AP, car les temps de saignement augmentent alors systématiquement,
- abcès hépatique,
- péritonite,
- épanchement pleural.

Il faut se munir du matériel de ponction adéquat : un pistolet à biopsie automatique avec aiguille à prélèvement de type Tru-cut<sup>ND</sup> de 14G (Mila Medical, Chicago, USA) peut être employé (54).

Il est préférable de faire une biopsie écho-guidée. Ainsi, le choix du site de ponction tient compte des images hépatiques observées et des lésions. La biopsie se réalise entre la 13<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> côte, à droite.

En l'absence d'un guidage échographique du flanc droit, il faut réaliser cette biopsie à mi-chemin entre deux lignes imaginaires partant de la pointe de la hanche et rejoignant, pour la ligne supérieure, la pointe de l'épaule et, pour la ligne inférieure, la pointe du coude (54).

Le site doit être préparé chirurgicalement. La peau et les muscles intercostaux sont anesthésiés par anesthésie locale (lidocaïne, Xylovet<sup>ND</sup> ou Lurocaïne<sup>ND</sup>). La peau est incisée verticalement avec une lame de scalpel sur une longueur d'environ 5 mm, juste en avant du bord crânial de la 14<sup>ème</sup> côte (car la vascularisation chemine le long du bord caudal). L'aiguille à biopsie est introduite d'un coup sec via l'incision cutanée en fin d'expiration, pour réduire le risque de léser le tissu pulmonaire. Une fois la pointe en place, le pistolet est déclenché, puis retiré.

Les prélèvements obtenus sont placés dans un pot à prélèvement contenant un liquide de conservation (formol à 10 % par exemple) et envoyés au laboratoire pour examen histologique, avec les commémoratifs et les motivations ayant conduit à la demande d'examen histologique.

Suivant la taille de l'incision, il convient de suturer la peau au niveau du point d'entrée.

Le cheval doit rester en observation pendant quelques heures après la ponction, afin de s'assurer de la bonne coagulation du site de ponction. Les complications sont rares.

### **II-3.2.2 Lésions histopathologiques observées au niveau du foie**

Lors d'intoxication aux AP, on observe, au niveau du foie, un ensemble de modifications histologiques. Aucune des modifications décrites ci-dessous n'est pathognomonique d'une intoxication aux AP. L'aspect lésionnel n'est que fortement évocateur d'une intoxication aux AP et devra toujours être confronté à la clinique.

C'est donc uniquement quand l'aspect lésionnel et la clinique se recoupent, que le diagnostic d'intoxication aux AP est vraisemblable. En effet, d'autres entités hépatotoxiques comme les aflatoxines (qui sont des mycotoxines produites par *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus* sur certains végétaux dont des grains alimentaires (54)), ou les nitrosamines (qui sont également des agents alkylants) peuvent engendrer les mêmes modifications histologiques que celles induites par les AP (32).

Quand il y a intoxication aux AP, les analyses histologiques des prélèvements hépatiques montrent des aspects lésionnels constants : on observe des images de mégalocytose, d'hyperplasie biliaire et de cirrhose péri-cellulaire (10, 12, 34, 43, 53).

Nous allons décrire successivement ces trois modifications microscopiques.

#### **II-3.2.2.1 Mégalocytose**

Une mégalocytose multifocale marquée est toujours observée lors d'une intoxication aux AP, mais n'apparaît pas toujours au même stade de l'évolution de l'intoxication (10, 34). Lors de mégalocytose, les hépatocytes sont de très grande taille (la taille peut être multipliée

par 20) avec un volumineux noyau nucléolé. La mégalocytose est liée à une activité anti-mitotique, mais le mécanisme en jeu n'est pas encore connu.

La mégalocytose n'est pas spécifique d'une intoxication par les AP, même si les exemples les plus frappants sont dus à des AP. Elle peut, en effet, être observée lors d'intoxication par d'autres agents alkylants, telles que les nitrosamines et les aflatoxines (32).

#### II-3.2.2.2 Hyperplasie biliaire

L'hyperplasie biliaire seule est un indicateur non spécifique des atteintes hépatobiliaires. Elle est presque systématiquement observée lors d'affections hépatobiliaires. Au sein et en périphérie des espaces portes, on observe une hyperplasie marquée des canaux biliaires (prolifération biliaire) (32).

#### II-3.2.2.3 Cirrhose péri-cellulaire

La cirrhose est un envahissement du foie par du tissu fibreux qui engendre une cholestase. Les foyers de nécrose sont constitués par des hépatocytes qui apparaissent rétractés, hyperéosinophiliques, avec des noyaux picnotiques. Ceux-ci sont progressivement remplacés par des plages de fibrose.

Lors d'intoxication par les AP, on observe une fibrose, débutant autour des espaces portes et infiltrant progressivement le parenchyme hépatique. Cette fibrose portale « pont » les espaces portes entre eux et engendre, de ce fait, une modification de l'architecture hépatique avec la perte de l'organisation en travées. Le foie apparaît ainsi remanié. La fibrose emprisonne souvent des néocanaux biliaires, ainsi que divers pigments.

L'absence ou la présence limitée de fibrose confère un pronostic beaucoup plus favorable.

#### II-3.2.2.4 Autres lésions hépatiques

Les espaces portes sont fréquemment le siège d'une infiltration, discrète à modérée, de cellules inflammatoires polymorphes (lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires neutrophiles, macrophages et cellules de Küpffer). Bien souvent, on observe des hépatocytes qui renferment des pigments biliaires (pigments bruns) intra-cytoplasmiques, témoignant d'une cholestase intra-hépatique sévère.

#### II-3.2.2.5 Progression des lésions hépatiques

L'étude menée par Lessard *et al.* (34) a consisté à suivre 20 chevaux qui avaient ingéré, pendant 2 mois, du foin contenant approximativement 25% de *Senecio vulgaris*. La quantité exacte d'AP ingérée n'a pas été évaluée. Des biopsies hépatiques ont été réalisées 1, 3, 5 et 9 mois après le début de l'ingestion. Quatre chevaux sont morts des suites de l'atteinte hépatique. On a constaté, chez les 2 sujets qui n'ont pas survécu au-delà du 3<sup>ème</sup> et du 5<sup>ème</sup> mois, une aggravation marquée de la sévérité des lésions entre la première biopsie et la biopsie finale (au moment de la mort). Par contre, chez les 13 chevaux qui ont survécu et qui ont pu être suivis, les lésions n'ont pas évolué avec autant de sévérité dans le temps. Chez ces derniers, la mégalocytose était la lésion la plus souvent observée au cours du temps et, qualitativement, la plus grave. Elle fut qualifiée, le plus souvent, de modérée à sévère. On a observé une fibrose portale, comme une nécrose hépatocellulaire chez tous les sujets dès le 5<sup>ème</sup> mois. L'hyperplasie des canaux biliaires était la lésion quantitativement la plus faiblement représentée, et qualitativement, de sévérité toujours minimale. La majorité des 13

chevaux survivants a présenté une diminution ou une stabilisation de l'intensité de leurs lésions dans le temps.

Au cours d'une autre étude (43) où 9 chevaux avaient ingéré en moyenne  $233 \pm 9,2$  mg de AP/kg de poids vif, sur une période de 89 à 159 jours, des biopsies hépatiques répétées ont montré une aggravation du tableau lésionnel hépatique. Les lésions d'un cheval seulement ont progressivement régressé, bien qu'à l'origine elles étaient aussi sévères que celles des 8 autres chevaux. Chez ce seul survivant, il a été observé, au 259<sup>ème</sup> jour après le début de l'intoxication, l'apparition d'amas de petits hépatocytes, sans distribution particulière, dans un premier temps. Au 322<sup>ème</sup> jour, ces amas étaient nombreux, surtout en région périacinaire. Enfin, au 441<sup>ème</sup> jour, l'architecture hépatique était redevenue quasi-normale ; il ne persistait qu'une légère fibrose et quelques rares mégaloctes.

Ainsi, chez des chevaux soumis aux mêmes quantités d'AP, les lésions hépatiques n'évoluent pas toutes de la même manière. Ces variations individuelles de la capacité de régénération du tissu hépatique expliqueraient les rares cas non mortels observés.

### **II-3.2.3 Lésions décrites sur d'autres organes**

Des lésions pulmonaires ont été décrites chez le rat intoxiqué expérimentalement. Elles sont caractérisées essentiellement par un engorgement vasculaire et de l'œdème (32).

La présence de lésions cardiaques (nécrose myocardique) et intestinales a également été rapportée chez des chevaux morts d'une intoxication par des AP (43). Des études supplémentaires seraient nécessaires pour établir une éventuelle corrélation entre ces lésions et l'intoxication d'une part et leurs modalités d'apparition d'autre part.

Si la mégaloctose, l'hyperplasie biliaire et la cirrhose péri-cellulaire sont présentes, l'anapathologiste conclut à une hépatite chronique avec une cholangiofibrose marquée et une mégaloctose. Ceci est compatible avec une intoxication aux AP, mais n'est cependant pas pathognomonique.

L'aspect lésionnel doit être confronté aux hypothèses cliniques avant de poser un diagnostic.

### **II-3.3 Diagnostic différentiel et diagnostic de certitude**

Le diagnostic de certitude peut facilement être posé lors d'intoxications aiguës. Dans ce cas, les signes cliniques apparaissent quasi-simultanément à l'ingestion de séneçon par l'animal. La plante est donc identifiable dans le pré ou dans le foin et le diagnostic de certitude peut être posé après étude micrographique des fèces.

En revanche, lors d'intoxications chroniques, qui sont de loin les plus fréquentes, les signes cliniques apparaissent après plusieurs mois d'ingestion. Il est alors nécessaire de réaliser un diagnostic différentiel avec toutes les autres causes d'atteinte hépatique chronique.

En effet, tous les signes cliniques d'appel d'une intoxication aux AP sont identiques à ceux de n'importe quelle autre atteinte hépatique. Aucun signe n'est spécifique.



Lorsque des signes cliniques apparaissent, ils révèlent déjà bien souvent une insuffisance hépatique.

Les causes d'insuffisance hépatique aiguës ou chroniques sont nombreuses chez le cheval (tableau 4). Parmi les plus couramment rencontrées, on retrouve : les cholangites, les abcès hépatiques, et les hépatites idiopathiques. En ce qui concerne les insuffisances hépatiques aiguës, l'étiologie recouvre : les mycotoxicooses (intoxication par les aflatoxines), les abcès hépatiques, l'hyperlipémie aux stades avancés, les cholangiohépatites, et la toxicité par le fer...

**Tableau 4 : Diagnostic différentiel des affections hépatiques chez le cheval**  
(d'après (15), (33), (54))

AFFECTIONS HEPATIQUES CHEZ LE CHEVAL ADULTE
Hépatopathies toxiques : Végétale (sénéçon, héliotrope, trèfles...) Mycotoxines (aflatoxines...) Autres toxiques (médicaments, fer...)
Hépatite chronique active inflammatoire
Hyperlipémie
Abcès hépatique
Cholangiohépatite/ cholangiolithiase
Néoplasie hépatique/ biliaire
Hépatite sérique ou Theiler's disease

Ainsi, le travail du clinicien consiste, dans un premier temps, à suspecter cette intoxication au vu des signes cliniques d'atteinte hépatique (amaigrissement, anorexie, léthargie, isolement, photosensibilisation, œdème, hyperthermie, signes digestifs, signes respiratoires, signes nerveux...). Chaque signe clinique isolé conduit à un éventail d'agents étiologiques. La photosensibilisation, par exemple, peut être primaire ou secondaire, due à des agents infectieux, à l'existence d'une cholangiohépatite, à une anomalie congénitale ou à des agents toxiques (mycotoxines, plantes toxiques...), en particulier l'ingestion d'AP (54).

Dans un deuxième temps, le clinicien peut confirmer l'atteinte hépatique en réalisant des examens complémentaires. L'ensemble de ces résultats lui permettront de poser un diagnostic de certitude. Un récapitulatif de l'approche diagnostique est présenté en annexe 5.

## II-4. Pronostic

Face à la difficulté de poser un diagnostic dans un délai compatible avec une possible survie de l'animal, le clinicien doit relever un deuxième défi : celui de proposer un pronostic au propriétaire. A la question « Va-t-il guérir, docteur ? », la réponse est hasardeuse.

Dans tous les cas, lors d'intoxication aux AP, le pronostic doit être extrêmement réservé (58). D'une manière générale, après l'apparition de signes cliniques d'hépatopathie, de coliques violentes, ou d'encéphalose hépatique sévère, la mort est imminente. Aucune donnée précise sur le taux de mortalité de l'intoxication ne figure dans la bibliographie.

La plupart du temps, les chevaux qui survivent à l'intoxication sont des sujets qui exprimaient des signes cliniques modérés (34). Les signes d'encéphalose hépatique se limitant par exemple à de l'ataxie. Toutefois, ces chevaux gardent des séquelles. Une étude menée sur des chevaux ayant survécu à l'intoxication, et que l'on a ensuite suivis pendant 14 mois, a révélé qu'ils ne retrouvaient jamais leur capacité physique et sportive antérieure. Ne tolérant plus le stress de l'effort ; aussitôt remis à l'entraînement, ils ont développé des signes tels que dépression, œdèmes des membres et anorexie. En revanche, des juments intoxiquées ont pu supporter une nouvelle gestation.

Ainsi, certains chevaux survivent à l'intoxication par les AP même s'ils ont développés des symptômes d'intoxication. Cependant, ils semblent en conserver des séquelles.

### II-4.1 Morbidité expérimentale et clinique

Différentes études sur l'intoxication des chevaux par les séneçons, expérimentales ou non, sont présentées ci-dessous. La quantité de toxique ingéré n'a pas été la même au cours de toutes les études effectuées.

Etude 1 (10) : 2 groupes, de 4 poneys chacun, ont été nourris avec une alimentation contenant 5 % de séneçon de Jacob (par rapport à la matière sèche). Le séneçon séché contenait en moyenne 0,135 % d'AP. Un groupe a été nourri avec cet aliment *ad libitum* jusqu'à la mort ; l'autre a reçu cette alimentation pendant 2 mois seulement. Le régime alimentaire (*ad libitum* ou non) n'a pas eu de répercussion sur le temps de survie : 4 poneys (2 de chaque groupe) sont morts entre la 6<sup>ème</sup> et la 22<sup>ème</sup> semaine après le début de l'ingestion ; les 4 autres poneys sont morts entre la 38<sup>ème</sup> et la 58<sup>ème</sup> semaine.

Les poneys ont ingéré en moyenne *in toto* 132,8 mg de AP/kg de poids vif, et ont survécu en moyenne 215 jours après le début de l'ingestion.

Etude 2 (43) : 9 chevaux ont reçu du foin contenant 10 % de séneçon commun.

Tous les chevaux ont développé des signes d'atteinte hépatique après avoir consommé en moyenne  $233 \pm 9,2$  mg de AP/kg de poids vif sur une période d'environ 141 jours.

Huit chevaux sont morts, au bout de 178 jours en moyenne. Un seul a survécu.

Etude 3 (27) : 6 chevaux ont ingéré du foin contaminé par du séneçon commun. Les teneurs en AP n'ont pas été communiquées. Quatre d'entre eux ont reçu ce foin jusqu'à leur mort (le 42<sup>ème</sup> jour, le 45<sup>ème</sup> jour, et le 71<sup>ème</sup> jour pour les deux derniers). Ils avaient commencé à exprimer des signes cliniques entre le 30<sup>ème</sup> et le 40<sup>ème</sup> jour après le début de l'ingestion. Les deux autres chevaux ont reçu du foin de bonne qualité durant cette période. Ils ont ensuite

ingéré pendant 42 jours du foin contaminé, avant de recevoir, à nouveau, du foin de bonne qualité. Ils ont exprimé des signes cliniques 35 jours après le début de l'ingestion de foin contaminé. Les signes ont persisté pendant 8 à 10 jours après le retrait de ce foin. Ils n'ont ensuite pas présenté de symptômes pendant 40 à 50 jours.

Ils ont dû être euthanasiés pour des raisons humanitaires, au 106<sup>ème</sup> et au 130<sup>ème</sup> jour.

Etude 4 (34) : sur 20 chevaux ayant consommé accidentellement, pendant 2 mois, du foin contenant 25 % de sénéçon commun, 4 sont décédés des suites de l'intoxication, dont 2 très rapidement. Les deux autres sont morts au 3<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> mois après le début de l'ingestion. Les commémoratifs restent imprécis quant à la teneur exacte de l'alimentation en AP.

Nous pouvons dresser un tableau récapitulatif (tableau 5) qui regroupe ces résultats.

**Tableau 5 : Récapitulatif des différentes modalités d'intoxication**

Etude	Nombre de chevaux	Durée d'ingestion moyenne des PA (en jours)	Quantité de PA ingérée <i>in toto</i> (en mg/kg de PV)	Délai moyen d'apparition des signes cliniques (en jours)	Délai moyen de la mort en moyenne (en jours)	Nombre de survivants
1	8	215	132,8	212	215	0
2	9	141	233	quelques jours avant la mort	178	1
3	4	57	?	35	57	0
	2	42	?	35	118	0
4	20	60	?	quelques jours avant la mort	120	16

La mortalité par ingestion chronique dépend donc de la quantité totale de AP ingérés : que la distribution des AP soit continue dans le temps ou non, l'intoxication finit toujours par apparaître. La mortalité moyenne était de 60 % dans ces études.

#### **II-4.2 Valeur pronostique des paramètres biochimiques et hématologiques**

Peu de paramètres mesurables et de tests fonctionnels permettent de prétendre à un pronostic de certitude (58). Cependant, même si les variations des paramètres hématobiochimiques sont non spécifiques, ils déterminent l'intensité de l'altération hépatique (tableau 6).

Lors d'intoxication chronique, la concentration plasmatique de la GGT peut atteindre plus de 50 UI/l (VU : 13-44 UI/l). En matière de pronostic, plus cette concentration est élevée et se maintient à des valeurs importantes, plus le pronostic est sombre.

De la même manière, le suivi régulier de la concentration en ASAT peut aider au pronostic. Sa concentration lors d'intoxication par les AP reste élevée et on a observé à plusieurs reprises une corrélation entre des valeurs supérieures ou égales à 400 UI/l et un pronostic sombre.

Dans l'étude menée par Mendel *et al.* (43), les concentrations sériques en acides biliaires se révèlent de bonnes valeurs prédictives quant au pronostic vital. Sur les 9 chevaux, le seul dont la concentration en acides biliaires n'a atteint au maximum que 33  $\mu\text{mol/l}$ , a survécu à l'intoxication ; tous les autres, ayant des valeurs avoisinant les 50  $\mu\text{mol/l}$ , sont morts. Ainsi, une concentration en acides biliaires supérieure à 50  $\mu\text{mol/l}$  condamnerait le cheval (43, 58).

Un temps de clairance de la BSP supérieur à 10 minutes, ainsi qu'une hypoalbuminémie associée à une hypergammaglobulinémie sont également de mauvais pronostic.

Enfin, il semble que l'étude du ratio de la concentration en AA à chaînes ramifiées sur la concentration de la phénylalanine et de la tyrosine soit digne d'intérêt. En effet, plusieurs auteurs ont constaté une diminution de ce ratio lors d'intoxication par les AP et, associée à celle-ci, une chance de survie à plus ou moins long terme. Un cheval ayant un ratio inférieur ou égal à 2,5 a peu de chance de survivre au-delà de 35 jours s'il est maintenu sous AP (27). Un cheval sans symptômes ayant ingéré chroniquement des AP et présentant un ratio inférieur ou égal à 2,3, a peu de chance de survivre au-delà de 2 ou 3 mois, même s'il suit ensuite un régime exempt de AP.

**Tableau 6 : Paramètres hémato-biochimiques et pronostic**

Paramètre	Pronostic sombre	VU	Survie	Réf
GGT	$\geq 50$ UI/l	13-44 UI/l		(10)
ASAT	$\geq 400$ UI/l	160-400 UI/l		(57)
Ac. biliaires	$\geq 50$ $\mu\text{mol/l}$	0,5-11,4 $\mu\text{mol/l}$	$\leq 33$ $\mu\text{mol/l}$ (n=1)	(43)
Clairance de la BSP	$\geq 10$ min	2-3,5 min		(2)
Ratio AA ram/PHE+TYR	$\leq 2,5$	3-4		(27)

Ac. biliaires : acides biliaires

BSP : bromo sulfophtaléine

AA : acide aminé

Le plus souvent le pronostic est sombre mais, dans le cadre d'un suivi, il est conseillé, d'après Craig *et al.* (10), de répéter les analyses sanguines à la fréquence d'une fois tous les deux mois pendant 1 à 2 ans post intoxication.

### II-4.3 Valeur pronostique de la biopsie hépatique

Pour de nombreux auteurs, la biopsie hépatique reste l'indicateur pronostic le plus fiable, d'autant qu'elle peut être répétée afin de juger de l'évolution de l'affection.

Toutes les modifications histopathologiques, dont celles déjà citées, sont des paramètres de mortalité à moyen et à long terme. Ainsi, une équipe de Grande-Bretagne (19) a mis au point une grille d'évaluation de l'atteinte hépatique allant de 0 à 14. Le score 0 correspond à la biopsie d'un cheval sain (indemne de tout type d'affection hépatique). Le score 14 correspond aux biopsies des chevaux les plus sévèrement atteints (tableau 7). Un score peut ainsi être attribué aux biopsies hépatiques à la seule condition que les affections soient diffuses. C'est le cas dans la majorité des affections hépatiques chez les équidés et, lors d'intoxication par les AP en particulier.

**Tableau 7 : Récapitulatif des scores et des taux de mortalité associés aux lésions histopathologiques du foie (d'après (19))**

Score des lésions histopathologiques du foie	Taux de mortalité
De 0 à 1	4%
De 2 à 6	33%
De 7 à 14	86%

Le pronostic vital d'un animal ayant ingéré des AP est un élément important à communiquer au propriétaire. Si le pronostic ne peut être établi lors des premiers stades de la maladie, il est sombre dès le début de l'expression des signes cliniques et toujours mauvais en cas d'intoxication aiguë. Lors d'intoxication chronique, le pronostic dépend de la quantité totale de AP ingéré par rapport au poids vif de l'animal et de la sensibilité individuelle aux AP.

## **II-5. Conduite thérapeutique**

A ce jour, on ne connaît aucun moyen de prévenir l'apparition d'une hépatotoxicité après ingestion de séneçon, à dose létale ou non. Cependant, selon la quantité d'AP ingéré, les intoxications ne sont pas toutes mortelles et, dans certains cas, la mise en place d'un traitement adapté peut aider à sauver l'animal.

### **II-5.1 Principe**

Le retrait immédiat de l'animal des pâtures infestées ne suffit pas à prévenir l'intoxication si la quantité ingérée a atteint le seuil de toxicité (soit une ingestion de séneçon en matière sèche équivalente à 3 à 5 % du poids vif du cheval).

Malheureusement, jusqu'à présent, tous les produits et régimes tentés, visant à diminuer l'activation métabolique des AP sur les animaux de laboratoire (rats et souris), se sont révélés inefficaces (23).

Le foie a un fort potentiel de régénération lors de lésions ponctuelles. Mais les signes cliniques d'insuffisance hépatique apparaissent lorsqu'au moins 70 % du foie est lésé. A ce stade, il y a différenciation des hépatocytes en fibroblastes et l'organe est fibrosé. Le foie n'est alors plus capable de se régénérer et aucun traitement n'est possible. Une fois les signes cliniques apparus, il est très rare d'obtenir un rétablissement, encore moins une rémission (tableau 4 : 17 chevaux sur un total de 43).

Toutefois, chez des animaux cliniquement sains, et pour de nombreuses pathologies hépatiques, l'option thérapeutique et la gestion journalière de l'alimentation ont déjà fait leur preuves à long terme (54). Aucune donnée bibliographique ne confirme leur efficacité par rapport aux cas d'intoxications aux AP chez le cheval. Néanmoins, si le diagnostic est réalisé avant l'apparition des signes cliniques, un traitement de soutien de la fonction hépatique doit être mis en place.

## II-5.2 Traitement palliatif : soutien de la fonction hépatique

Le traitement palliatif, lors d'une intoxication aux AP, est le même que pour toute insuffisance hépatique (33, 42, 54) ; le but étant de soutenir la fonction hépatique jusqu'à ce que le foie puisse se régénérer, s'il en a encore la capacité.

Le principe consiste à réduire la production de métabolites toxiques comme l'ammoniaque. L'administration de lactulose 0,3 ml/kg (PO) toutes les 6h limite l'absorption d'ammoniaque au niveau de l'intestin. Le lactulose agit comme un acidifiant et transforme l'ammoniaque en ions ammoniums, limitant ainsi son absorption au niveau du gros intestin. Ce traitement est coûteux et engendre fréquemment des diarrhées. On préfère souvent l'administration par voie orale d'antibiotiques, tels que la néomycine (20-30 mg/kg toutes les 6h) ou le métronidazole (10-15 mg/kg toutes les 6h), qui limitent la population bactérienne productrice d'ammoniaque.

La gestion de l'alimentation est importante et vise à maintenir un apport énergétique compatible avec une convalescence éventuelle. Il est conseillé de fractionner et de multiplier les repas : quatre à six repas par jour permettent de stabiliser la glycémie et limitent la production intestinale d'ammoniaque. Il est possible d'accroître l'apport énergétique en complétant la ration avec des huiles végétales. On préférera la distribution d'aliments riches en hydrates de carbone et pauvres en protéines (apport en AA à chaînes ramifiées supérieur à celui en AA aromatiques), comme la mélasse, la pulpe de betterave, ou l'avoine et on évitera les légumineuses (59).

Chez le cheval, l'efficacité réelle de spécialités dites « hépatoprotectrices » (Méthio B12<sup>ND</sup>, Sobargine<sup>ND</sup>, Methiolyte<sup>ND</sup>, Ekybyl<sup>ND</sup>...), à base de méthionine, d'arginine, de sorbitol et de vitamines B, reste encore très contestée par de nombreux confrères. Toutefois, ces molécules ne sont pas toxiques et leur utilisation ne présente pas de risque.

## II-5.3 Traitement spécifique

### II-5.3.1 Lors d'encéphalose hépatique

Les sujets présentant des signes d'encéphalopathie hépatique peuvent être tranquilisés, par exemple, à l'aide d' $\alpha$ -2 agonistes (romifidine Sedivet<sup>ND</sup> 0,02 mg/kg, détomidine Domosedan<sup>ND</sup> 10-20  $\mu$ g/kg, ou xylazine Rompun<sup>ND</sup> 0,2-0,4 mg/kg) et placés sous fluidothérapie glucosée, en raison de l'hypoglycémie résultant souvent de l'affection. (On évitera le Ringer Lactate, métabolisé par le foie) (33, 42, 60).

Une complication possible de l'encéphalopathie hépatique est l'œdème cérébral, notamment par hyper-hydratation. On doit alors administrer du diméthylsulfoxyde (DMSO) 0,5 à 1 g/kg en solution de 5 à 10 %, une fois par jour pendant 3 jours, ou du mannitol (0,25 à 1 g/kg en solution de 20 %). Il faut, en outre, surveiller et corriger les déséquilibres acido-basiques et électrolytiques en apportant des solutions polyioniques équilibrées.

Toutes les mesures doivent être prises pour éviter les traumatismes que l'animal peut infliger à son entourage et à lui-même. Le cheval devra être maintenu au calme, dans un box capitonné en mousse ou réalisé avec des bottes de paille.

Le taux de survie après l'apparition d'une encéphalose hépatique n'est pas décrit. Si, toutefois les signes ne régressent pas rapidement malgré le traitement, il faut prévoir l'euthanasie.

### II-5.3.2 Autres

Les sujets photosensibilisés devront être placés à l'abri de la lumière du soleil (59). Un traitement anti-inflammatoire sera mis en place : la prédnisolone est indiquée (1 mg/kg/j pendant une semaine puis 0,5 mg/kg/j pendant la semaine suivante).

Chez les chevaux présentant des signes de colique, l'injection d'antispasmodiques type dipyrone (Calmagine<sup>ND</sup>) et, éventuellement, de tranquillisants, devra être pratiquée.

Les animaux anorexiques pourront être alimentés par sonde ou placés sous dextrose 5% IV au rythme de 2 ml/kg/h (59).

L'éventuelle guérison dépend moins du traitement administré que de la capacité intrinsèque du foie à se régénérer. Tout au mieux, le traitement potentialise les chances de régénération hépatique et n'influence guère le pronostic vital.

*Ainsi, l'intoxication aux AP est principalement une intoxication de type chronique avec une période silencieuse entre l'ingestion du séneçon et l'expression clinique. Les modifications biochimiques et histologiques apparaissent quelques semaines après le début de l'ingestion. De plus, les signes cliniques et les modifications biochimiques ne sont pas spécifiques de l'intoxication. Dans ces conditions, la biopsie hépatique, suivie de l'analyse histologique, est l'examen de référence pour poser le diagnostic. Malheureusement, le diagnostic ne permet pas de mettre en place un traitement spécifique, et oriente vers un pronostic sombre.*

*Nous avons mené une étude rétrospective sur plusieurs cas d'intoxication de chevaux en France et comparé nos observations avec celles de la bibliographie.*

### **III. ETUDE RETROSPECTIVE DE 12 CAS CLINIQUES**

Ce travail a consisté à regrouper le plus grand nombre possible de données cliniques sur des chevaux ayant présenté des signes compatibles avec une intoxication aux sénéçons, en France entre 2000 et 2004. Les informations recueillies ont été synthétisées, afin de dresser un tableau clinique de l'intoxication telle qu'elle est observée par les praticiens.

Les résultats obtenus ont été comparés à ceux de la bibliographie.

#### **III-1. Matériels et méthodes : la mise en place d'un questionnaire**

La collecte des cas a été effectuée par l'envoi de questionnaires à tous les vétérinaires équins qui exercent dans les régions de France où l'on retrouve les plus fortes densités de sénéçon du Cap et de Jacob. Les animaux retenus pour notre étude étaient des chevaux présentés à leur vétérinaire traitant avec des signes cliniques et biochimiques évocateurs d'une intoxication par le sénéçon, que l'intoxication fût ou non confirmée par un examen histopathologique.

Le questionnaire regroupe un ensemble de 25 questions concernant à la fois le contexte de l'intoxication, les observations des propriétaires, l'habitat du cheval, son alimentation, les signes cliniques observés avec leur chronologie d'apparition, l'évolution de l'affection, les examens complémentaires et, enfin, les traitements tentés, avec leurs résultats. Ce questionnaire est présenté à l'annexe 6. Il a été conçu pour permettre aux vétérinaires de restituer, de la manière la plus complète possible, leurs cas de terrain. Malheureusement, peu de questionnaires complétés ont été renvoyés (4 cliniques vétérinaires ont répondu sur 50 questionnaires envoyés).

#### **III-2. Description des cas**

##### **III-2.1 Cas 1 à 4**

Le premier cas concerne 4 chevaux du centre équestre de Thou (11620 Villemoustaussou). Ces 4 chevaux, appartenant à un effectif de 40 chevaux, ont été atteints durant l'été 2001. Leur sexe et leur âge au moment de l'intoxication n'ont pas été communiqués.

Pour ces 4 chevaux, le motif de consultation était un amaigrissement, une baisse de forme et de l'ataxie.

Les chevaux étaient au box et sortaient sur plusieurs paddocks tous les jours. Les autres chevaux de l'effectif fréquentaient aussi ces paddocks.

Ces paddocks étaient dépourvus « d'herbe » de type graminées en leur centre ; quelques brins étaient visibles en bordure. Des pieds de sénéçon du Cap étaient présents sur les bords du paddock. Ils représentaient à peu près la seule flore du paddock, d'après le clinicien. La hauteur de la tige consommée par les animaux était difficile à estimer. Le paddock avait déjà été traité à la demande, au glyphosate, au cours des années précédentes.



Tous les animaux étaient nourris avec du foin et des granulés. Le foin était de bonne qualité et ne contenait que des graminées. Il était exempt de séneçon.

Les signes cliniques observés par le clinicien étaient les suivants. Parmi les signes généraux, les 4 chevaux atteints ont présenté un amaigrissement, associé à de l'anorexie et de la léthargie. Des signes de coliques abdominales ont été observés avec l'émission de crottins secs. Aucun signe respiratoire n'a été observé sur les 4 chevaux. En revanche, des signes nerveux ont été observés : les animaux présentaient un état de dépression, de l'ataxie ainsi que de l'amaurose (perte de la vision, sans lésion oculaire visible).

Par ordre chronologique, il est apparu d'abord un amaigrissement, puis de l'ataxie et des signes de coliques. L'évolution des troubles était lente.

Au niveau des examens complémentaires pratiqués, aucune modification de la formule-numération sanguine n'a été notée. Le dosage des GGT et des PAL a révélé une augmentation de leur activité, sans que cela n'ait été réellement significatif aux yeux du vétérinaire traitant. La bilirubine totale, ainsi que les acides biliaires, étaient augmentés.

La biopsie hépatique n'a pas été pratiquée.

Un traitement a été mis en place. Les quatre chevaux ont été placés sous perfusion avec une solution glucosée à 10% pendant quelques heures.

Le clinicien a observé une amélioration pour un des chevaux, une simple rémission temporaire pour deux autres chevaux et une aggravation pour le dernier.

A l'heure actuelle, 3 des 4 chevaux sont morts. Le cheval qui a survécu avait exprimé des symptômes plus modérés que ses congénères.

Le clinicien souligne que la prévalence de l'intoxication a augmenté dans la région de Carcassonne depuis 2001.

### **III-2.2 Cas 5**

Ce cas date du 10/06/03 et concernait une jument d'origine indéterminée (OI) de 16 ans. La jument était au centre équestre du Cabardes Pezens à Pelens (11). Elle faisait partie d'un effectif de 25 chevaux.

Le motif de consultation a été l'apparition de troubles nerveux.

L'animal était au box et allait tous les jours au paddock. Sept autres chevaux et poneys ont fréquenté le même paddock. Le paddock ne contenait plus d'herbe ; il était exclusivement composé de terre battue et de séneçons. Aucune autre plante n'était présente. Les plants de séneçon étaient groupés sur des zones délaissées. Il s'agissait vraisemblablement de séneçon du Cap. Le paddock n'avait jamais été soumis à un traitement dés herbant.

L'alimentation était composée de foin et de granulés. Le foin était un foin local issu de prairie naturelle, composé du « tout venant » et fortement suspecté de contenir du séneçon.

Cette jument a présenté des signes généraux, avec la présence d'un amaigrissement et de l'hyperthermie. En ce qui concerne les signes digestifs, des coliques digestives brèves, rétrocedant à l'injection d'antispasmodiques, ont été récurrentes dès le début de l'amaigrissement. Aucun signe respiratoire n'a été constaté. Des signes nerveux à l'origine de la demande de consultation ont été observés, avec de l'ataxie, de la poussée au mur et des hennissements beaucoup plus fréquents qu'auparavant.

Par ordre chronologique, l'amaigrissement est apparu en premier. Il a pris de l'importance de manière progressive sur une période de 2 à 3 mois. Puis les troubles nerveux sont apparus de manière brutale. Mis à part l'amaigrissement et les coliques de plus en plus fréquentes, l'évolution des autres signes cliniques a été brutale.

Les examens complémentaires réalisés ont révélé une augmentation de l'activité des GGT et des PAL, ainsi qu'une augmentation des acides biliaires. L'hématocrite était légèrement augmenté et une neutrophilie était présente.

Le traitement a consisté à mettre en place une fluidothérapie, à injecter des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. Une antibiothérapie a également été mise en place. La jument a présenté rapidement une aggravation de son état général et a dû être euthanasiée pour des raisons humanitaires, 5 heures après l'apparition des signes neurologiques.

L'examen histopathologique du foie a été pratiqué. Celui-ci a conclu à un aspect histologique en faveur d'une hépatite chronique, modérément active, avec une mégalocytose hépatocytaire, très fortement suggestive d'une intoxication par les pyrrolizidines.

### III-2.3 Cas 6 et 7

Deux juments, âgées de plus de 20 ans, appartenant à l'association « Cheval du 3<sup>ème</sup> âge » au Domaine Escure Granier à Marcorignan 11120, ont été vues en consultation le 27/05/03 : (*Marquise* : cas 6) et l'autre, le 07/03 (*Epona* : cas 7). Le motif de consultation était dans les deux cas identique : abattement et coliques.

Les juments avaient toujours vécu au pré avec d'autres chevaux. Ce pré était semé. Il était composé d'herbes rases et de quelques plants de séneçon répartis en zones de refus. Les séneçons représentaient environ 10 % de la flore totale présente dans le pré. L'identification du type de séneçon (entre le séneçon du Cap et le séneçon de Jacob) n'a pu être réalisée par le clinicien. Les juments recevaient une alimentation à base de foin de prairie, récolté localement, et de granulés.

Les signes cliniques observés étaient à la fois généraux (avec de l'amaigrissement et de la léthargie), digestifs (avec la présence d'anorexie, de coliques abdominales et d'iléus) et nerveux (avec de l'ataxie, de la poussée au mur et un état dépressif). Aucun signe respiratoire n'a été observé. Chronologiquement, l'amaigrissement est apparu d'abord, puis les coliques récidivantes et, dans un troisième temps, les signes nerveux. A part l'amaigrissement, qui s'est installé progressivement, tous les autres signes sont apparus brutalement.

En ce qui concerne les examens complémentaires, l'activité des GGT, des PAL et les acides biliaires présentaient une augmentation (avec pour les acides biliaires une valeur de 138,3  $\mu\text{mol/l}$ ). L'analyse hématologique a montré une hypoalbuminémie avec 15,7 g/l (VU : 40,3–47,2 g/l), une diminution notable des  $\alpha$ -globulines, des  $\beta$ -globulines normales ou en augmentation, et des  $\gamma$ -globulines très augmentées avec 29,5 g/l (VU : 7,5 à 12,4 g/l). Le rapport albumine sur globulines était descendu à une valeur de 0,41 (VU : 1,2 - 2).

Un traitement a été mis en place. Il comprenait la mise en place d'une fluidothérapie, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et la prescription d'antibiotiques. Malheureusement, l'aggravation très rapide de l'état général des animaux a conduit à leur euthanasie dans les quelques heures suivant l'apparition des signes nerveux.

Des prélèvements de foie ont été réalisés sur les deux juments par le clinicien et envoyés à un laboratoire d'anapathologie.

Le compte rendu histologique du cas 6 : *Marquise* (Laboratoire d'Anatomie-Pathologique de L'École Nationale Vétérinaire de Toulouse) a conclu à une hépatite chronique avec fibrose des espaces portes, associée à une mégalocytose multifocale et une cholestase intra-hépatique sévère. Ces lésions sont compatibles avec l'hypothèse clinique d'une intoxication par le séneçon.

Le compte rendu histologique du cas 7 : *Epona* (Laboratoire d'Histo-Cytopathologie Vétérinaire de Cabourg (14)) a conclu à une cirrhose hépatique avec un aspect lésionnel (mégalytose, fibrose et hyperplasie biliaire) très compatible avec l'hypothèse d'hépatite toxique par le séneçon.

### III-2.4 Cas 8 à 11

Les cas 8 à 11 concernent 4 chevaux du Centre Equestre de La Goutarende (11390 Cuxac Cabardes). Les consultations ont eu lieu entre juin et août 2003. Ces 4 chevaux faisaient partie d'un effectif total de 70 chevaux.

Les chevaux étaient au pré. Il s'agissait de pré non semé. Le pré était dans un très mauvais état. Il était recouvert d'une importante quantité de séneçon du Cap, sans que le clinicien ait pu préciser avec certitude la densité de ce dernier par rapport aux quelques rares autres plantes. Le séneçon du Cap était réparti de manière homogène sur l'ensemble de la superficie du pré. Les animaux recevaient du foin en hiver et au printemps. Nous n'avons aucune indication quant à la qualité de ce foin.

Quelques signes généraux ont été observés sur les 4 sujets qui montraient un état léthargique et une volonté d'isolement par rapport aux autres congénères. Parmi ces quatre chevaux, certains ont présenté une hyperthermie modérée et des signes de photosensibilisation.

On a observé des signes digestifs chez 3 sujets, avec de l'iléus, de l'anorexie et la présence d'un ictère.

Aucun sujet n'a montré des signes respiratoires.

Des signes nerveux se sont exprimés par de l'ataxie, un état de dépression, de l'amaurose et de la poussée au mur.

Les signes les plus précoces étaient l'ictère, l'ataxie et la poussée au mur. L'évolution clinique a été brutale chez tous les sujets.

La description de ces cas est présentée par animal, ci-dessous :

Cas 8 : *Turanie* était une jument de 18 ans. Elle a présenté brusquement un ictère et des signes d'encéphalose hépatique. Sa bilirubine totale était de 199  $\mu\text{mol/l}$ . Elle a été euthanasiée en raison de la dégradation sévère de son état général, qui est survenue en quelques heures.

Cas 9 : *Valbemou* a présenté un ictère, des signes d'ataxie et d'autres signes d'encéphalose. Les examens complémentaires ont révélé une bilirubine totale à 228  $\mu\text{mol/l}$ , des ASAT à 1585 UI/L. Pour les mêmes raisons que Turanie, il a été euthanasié.

Cas 10 : *Beautiful* n'a présenté aucun signe clinique à part un état léthargique. Elle est décédée de manière brutale.

Cas 11 : *Far* a présenté un ictère et exprimé des signes d'encéphalose hépatique. Il a dû être euthanasié.

Des prélèvements hépatiques ont pu être réalisés pour les cas 8 et 10. Ils ont été envoyés au Laboratoire d'Histo-Cytopathologie Vétérinaire de Maisons-Alfort.

Le bilan histopathologique du cas 8 a montré la présence de lésions sévères d'hépatite chronique. L'aspect histologique des lésions et, en particulier, l'existence d'une mégalytose étaient fortement compatibles avec la suspicion d'intoxication par du séneçon.

L'examen histopathologique du cas 10 (qui n'a exprimé aucun signe clinique en dehors d'une certaine léthargie, mais qui est mort brutalement) a révélé la présence d'une hépatite chronique active avec fibrose, hyperplasie biliaire, cholestase et mégalytose.

L'aspect histologique était fortement évocateur d'une intoxication aux AP, et a été relié au contexte clinique.

### **III-2.5 Cas 12**

Le cas 12 est celui du cheval *Bohémien* (22), Apaloosa, hongre de 8 ans stationné à Villanière (11600), qui a été présenté en consultation à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse début février 2000 (22). Le motif de consultation était un abattement sévère, une anorexie et des signes de colique qui évoluaient depuis 15 jours.

L'examen clinique a révélé un état de déshydratation modérée et une tachycardie, avec une fréquence cardiaque à 80 battements/min accompagnée d'une tachypnée. L'exploration digestive a montré un ralentissement du transit digestif avec des crottins très secs.

Parmi l'ensemble des examens complémentaires réalisés, on a constaté une augmentation excessive des concentrations plasmatiques pour les enzymes de cytolysse et de cholestase hépatique : ASAT : 2025 UI/l ; PAL : 663 UI/l ; GGT : 1040 UI/l

Tous les autres paramètres hémato-biochimiques étaient normaux.

Un traitement a été mis en œuvre. Le cheval a été placé sous perfusion à haut débit. Il a reçu des anti-inflammatoires non stéroïdiens (flunixin méglumine) et des antibiotiques (marbofloxacin). On lui a également administré de la paraffine par sondage naso-gastrique.

L'état du sujet s'est dégradé rapidement. Il a manifesté de plus en plus de signes de douleur. Sa fréquence cardiaque avait atteint les 130 battements/min. En accord avec les propriétaires, *Bohémien* a été euthanasié le lendemain matin.

L'autopsie a été pratiquée. L'exploration du tube digestif a révélé une légère distension gazeuse. Macroscopiquement, le foie et le pancréas étaient les seules structures montrant des anomalies.

L'examen histopathologique du foie a montré la présence d'une cholangiofibrose marquée, avec mégalo-cytose. Le pancréas avait conservé son architecture ; mais il a été constaté une fibrose péricanaliculaire et une hyperplasie canaliculaire légère.

Le tableau lésionnel était compatible avec une atteinte toxique due à des AP ou à des aflatoxines.

Sur la base de ces hypothèses et pour définir l'étiologie de l'affection, des investigations ont été menées. Il est apparu que le sujet recevait, depuis une quinzaine de jours, du foin qui contenait d'importantes quantités de *Senecio inaequidens*. Quant au pré que ce cheval fréquentait depuis toujours, il contenait aussi de nombreux plants de *Senecio inaequidens*.

## **III-3. Etude synthétique des cas**

### **III-3.1 Synthèse des commémoratifs**

#### **III-3.1.1 Répartition des sexes et des âges**

Parmi les 12 chevaux de notre étude, nous avons compté :

- 5 femelles,
- 1 mâle castré,
- 4 dont le sexe ne nous a pas été communiqué.

L'âge moyen des animaux de notre étude était de 15 ans. Cette moyenne est élevée en raison de deux cas survenus à l'association des chevaux du 3<sup>ème</sup> âge.  
Aucune conclusion quant au sexe des sujets ne peut être tiré.

### III-3.1.2 Répartition géographique et moment d'apparition dans l'année

Bien que les questionnaires aient été envoyés dans différentes régions de France, tous les chevaux de notre étude vivaient en Languedoc-Roussillon et plus précisément dans le département de l'Aude :

- 4 à Villemoustaussou (11620),
- 1 à Villanière (11600),
- 4 à Cuxac Cabardes (11390),
- 1 à Pezens (11170),
- 2 à Marcorignan (11120).

L'Aude est un des endroits de France les plus riches en sénéçon.

De nombreux vétérinaires équins d'autres régions de France (Aquitaine, Centre, Ile de France, Limousin, Rhône-Alpes) ont été interrogés et ne semblaient pas avoir été confrontés à ces intoxications.

Les intoxications ont été observées majoritairement en début d'été (10 cas) ; un cas a été signalé au printemps, et un autre en février.

### III-3.1.3 Habitat

Parmi les chevaux de notre étude :

- 6 vivaient au pré en permanence,
- 6 sortaient au pré la journée et rentraient au box pour la nuit.

Aucun des chevaux n'était exclusivement au box.

Les prés que fréquentaient ces 12 chevaux étaient tous en mauvais état et renfermaient tous de nombreux plants de sénéçons.

Le sénéçon dans les prés était réparti :

- de manière homogène pour 4 cas,
- en zone de refus dans 4 cas,
- en bordure de pré dans 4 cas.

Dans 9 cas, il s'agissait de *Senecio inaequidens*. Pour les 3 cas restants, la distinction entre le sénéçon du Cap et le sénéçon de Jacob n'a pas pu être faite.

### III-3.1.4 Alimentation

Huit chevaux recevaient à la fois du foin et des granulés, et quatre chevaux ne recevaient que du foin.

Quatre chevaux recevaient du foin de bonne qualité, cinq animaux recevaient du foin issu d'une production locale, de qualité moyenne à mauvaise. Pour trois des chevaux, la qualité du foin n'a pas été précisée.

Ainsi, tous les chevaux de notre étude ont été au contact de sénéçon et ont été intoxiqués, soit par l'ingestion de pieds de sénéçon séchés et mélangés au foin, soit par

l'ingestion de la plante sur pied (bien souvent à défaut d'autres sources de grignotage dans le pré), soit par les deux. Il s'agit, dans chaque cas, d'un problème de qualité : qualité du foin distribué, qualité de la flore des prés et des paddocks mis à la disposition des animaux.

### **III-3.1.5 Prédispositions individuelles, géographiques et climatiques**

La taille de notre échantillon et sa spécificité géographique n'ont pas été suffisantes pour émettre des généralités quant à une éventuelle prédisposition d'âge ou de sexe. En revanche, l'étude a montré qu'il existe des variations individuelles vis-à-vis de l'ingestion de la plante et/ou vis-à-vis de la sensibilité au toxique. En effet, tous les sujets atteints faisaient partis d'un effectif de plusieurs chevaux ; certains de leurs congénères fréquentaient le même pré et mangeaient le même foin mais n'ont pas présenté de troubles.

Tous ces cas cliniques étaient situés dans la région de l'Aude où la densité en séneçon, et particulièrement en séneçon du Cap, est très importante.

Le climat était favorable à l'apparition d'intoxication. Le printemps et surtout l'été de l'année 2003 ont été très chauds et secs. Ce climat a favorisé la disparition des plantes les plus fragiles, tandis que le séneçon, ne craignant ni chaleur ni sécheresse, a pu se propager aisément.

Depuis 2003, le climat n'est plus aussi favorable à la prolifération des séneçons et, surtout, limite les dommages portés au reste de la flore. A la suite de ces intoxications, de nombreux pieds de séneçon ont été arrachés ou détruits avec des désherbants. Les praticiens de cette enquête, récemment réinterrogés au début de 2005, n'ont pas observé tant de cas depuis.

## **III-3.2 Synthèse clinique**

### **III-3.2.1 Signes cliniques**

Les signes cliniques observés chez les 12 sujets sont classés par fréquence et non par chronologie d'apparition : ils sont présentés dans le tableau 8 ci-dessous.

### **III-3.2.2 Mode d'évolution**

L'affection n'a pas évolué de la même manière chez tous les individus. Pour 8 d'entre eux, le propriétaire et parfois le vétérinaire traitant ont pu observer des signes avant-coureurs, traduisant une affection chronique. Ces signes se sont exprimés au minimum 15 jours et au maximum 3 mois avant la manifestation des autres signes, avec un amaigrissement progressif (sur 1 à 3 mois), un état léthargique et des signes de coliques récidivantes, survenant au plus tard 15 jours avant l'apparition des signes nerveux. Pour 4 chevaux, soit dans 33 % des cas, l'expression clinique a été très brutale, sans aucun signe avant-coureur.

Dix cas ont été observés en été, un au printemps et un en hiver. Le cas survenu en février témoigne de la durée qui peut s'écouler entre l'ingestion de la plante, qui avait certainement été importante durant l'été et l'automne précédents, et l'expression des signes cliniques.

**Tableau 8 : Les signes cliniques observés et leur fréquence d'apparition chez les 12 chevaux de l'étude.**

Signes cliniques par fréquence d'apparition	Cas clinique												Nombre de chevaux	Fréquence dans la population étudiée (en %)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
Léthargie	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	11	92%
Anorexie	+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	10	83%
Ataxie	+	+	+	+	+		+	+	+		+		9	75%
Dépression	+	+	+	+			+	+	+		+		8	66%
Coliques digestives	+	+	+	+	+	+	+					+	8	66%
Amaigrissement	+	+	+	+	+	+	+						7	58%
Amaurose	+	+	+	+				+	+		+		7	58%
Ileus						+	+	+	+		+		5	42%
Crottins secs	+	+	+	+									4	33%
Poussée au mur						+		+	+		+		4	33%
Ictère								+	+		+		3	25%
Hyperthermie					+								1	8%
Hennissements					+								1	8%
Nombre de signes par cheval	8	8	8	8	5	6	7	8	8	1				

Ainsi, dans la grande majorité des cas étudiés, l'intoxication s'est exprimée selon un mode chronique. La détérioration progressive du tissu hépatique, ainsi que les perturbations métaboliques qu'elle entraînait, ont engendré un état léthargique et/ou une perte de l'état remarqué par le propriétaire. Ensuite, chez certains sujets, d'autres signes sont apparus ou non, tels que des coliques, de l'ictère, de la photosensibilisation... Dans chaque cas, dès l'apparition de signes cliniques autres que l'amaigrissement et la léthargie, l'évolution a été toujours très rapide et fatale.

### III-3.3 Synthèse des examens complémentaires

#### III-3.3.1 Examens hémato-biochimiques

Tous ces chevaux ont subi des examens complémentaires. Les demandes d'analyses réalisées par les vétérinaires traitants ont porté sur le dosage et/ou l'examen de onze paramètres différents. Les données ont été récapitulées dans le tableau 9.

Les demandes d'analyses de sang les plus fréquentes ont porté sur les GGT, les PAL et la bilirubine totale. Le dosage des acides biliaires a été moins fréquemment demandé. Parmi les analyses peu demandées, on note la numération-formule et les ASAT. L'urémie, les protéines totales, l'albuminémie et la glycémie étaient rarement demandés.

Systematiquement, chez les chevaux atteints, les valeurs de la bilirubine totale et des acides biliaires ont augmenté notablement, de même que celles des enzymes hépatiques : GGT, PAL et ASAT.

**Tableau 9 : Synthèse des résultats hémato-biochimiques des 12 chevaux**

Cas	GGT (UI/l)	PAL (UI/l)	ASAT (UI/l)	Bilirubine totale (μmol /l)	Ac.Biliaires (μmol/l)	Hématologie	Pt (g/l)	Alb/Pt	Urémie (mmol/l)	Glycémie (mmol/l)
1	↑	↑	NP	↑	↑	RAS	NP	NP	NP	NP
2	↑	↑	NP	↑	↑	RAS	NP	NP	NP	NP
3	↑	↑	NP	↑	↑	RAS	NP	NP	NP	NP
4	↑	↑	NP	↑	↑	RAS	NP	NP	NP	NP
5	↑	↑	NP	NP	↑	PNN↑ ;Ht↑	NP	NP	NP	NP
6	↑	↑	NP	NP	↑ : 138,3	↓Alb. :15,7g/L	RAS :60	↓ 0,41	NP	NP
7	↑	↑	NP	NP	↑	NP	NP	NP	NP	NP
8	NP	NP	NP	↑ : 199	NP	NP	NP	NP	NP	NP
9	NP	NP	↑ :1585	↑ : 228	NP	NP	NP	NP	NP	NP
10	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
11	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
12	↑ :1040	↑ :663	↑ :2025	NP	NP	RAS	RAS :64	NP	RAS :6	RAS :5,6

Pt : Protéines totales

Alb/Pt : Rapport albumine/protéines totales

NP : Valeur non précisée car non dosée

↑ : valeur augmentée; ↓ : valeur diminuée



On ne peut pas tirer de conclusion quant aux valeurs de la glycémie, de l'urémie, des protéines totales et du rapport albumine/protéines, compte tenu du très faible nombre de chevaux ayant subi ces analyses. Toutefois, les valeurs de ces paramètres sont restées dans les valeurs usuelles, à l'inverse du rapport albumine/protéines qui a diminué. Enfin, la numération-formule sanguine n'a pas montré d'anomalie dans la plupart des cas.

La mesure du ratio AA chaînes ramifiées/Phe+Tyr n'a jamais été demandée. Le dosage des concentrations plasmatiques des AA n'est pas pratiqué par les laboratoires de biologie vétérinaire. Le calcul du ratio est donc quasi-inaccessible (33).

### **III-3.3.2 Histopathologie**

L'analyse histopathologique du tissu hépatique a été réalisée post-mortem, sur six chevaux. Ces analyses ont toutes révélé la présence concomitante d'images de mégalocytose, d'hyperplasie biliaire et de cirrhose, donc étaient compatibles avec une intoxication au séneçon.

Dans un cas, de légères anomalies au niveau du pancréas ont été notées. Toutefois l'architecture de l'organe était conservée. Des modifications du pancréas liées à l'ingestion de PA n'avaient jamais été décrites dans la littérature auparavant.

L'équarrissage et/ou les propriétaires, en refusant l'autopsie, sont les principaux responsables de l'absence d'analyse histologique du tissu hépatique.

Aucune biopsie hépatique sur cheval vivant n'a été effectuée.

Nous avons choisi de tenir compte de cas « non confirmés histologiquement » dans cette étude pour plusieurs raisons : tout d'abord, pour illustrer l'importance des commémoratifs et des signes cliniques dans le diagnostic de la maladie; (c'est l'environnement du cheval, ce qu'il mange et la clinique qui priment). Ensuite, le lien entre les chevaux et le séneçon était facile à établir dans chaque cas : soit le séneçon était mélangé dans le foin, soit il était présent sur un paddock où il n'y avait rien de plus appétent. Enfin, on a observé des signes classiques d'intoxication au séneçon chez tous les chevaux atteints. Aucun signe atypique ou évocateur d'une autre intoxication végétale n'a été observé. En revanche, il serait plus hasardeux de conclure à une intoxication par du séneçon sur la base des seuls résultats d'une analyse histopathologique du foie, sans commémoratifs ni signes cliniques évocateurs.

## **III-3.4 Synthèse des traitements réalisés et de leur résultat clinique**

### **III-3.4.1 Démarche thérapeutique**

Huit des chevaux de l'étude ont reçu un traitement. Dans chaque cas, ils ont été placés sous fluidothérapie. Quatre d'entre eux ont également reçu des anti-inflammatoires non stéroïdiens (flunixin méglumine) et des antibiotiques (marbofloxacin, le plus souvent). Parmi ces quatre chevaux, un cheval a également reçu des anti-inflammatoires stéroïdiens.

### **III-3.4.2 Résultats**

Sur les 12 chevaux de l'étude, 11 sont morts, dont 10 suite à une euthanasie. La mort a donc été l'issue dans 92 % des cas.

Les euthanasies ont été pratiquées dans les 5 à 24 heures après l'apparition de signes sévères d'encéphalopathie hépatique.

Un seul cheval a survécu à ce jour ; il avait présenté des signes modérés d'encéphalose.

*Pour faire un bilan de ces cas cliniques, on peut constater que toutes les observations et résultats d'analyses sont conformes à ce que décrivent de nombreux auteurs dans la littérature. Les points les plus importants et les plus troublants de cette intoxication seront rassemblés et discutés dans une dernière partie.*

## **IV. DISCUSSION**

Les cas de notre enquête tout comme les cas décrits dans la littérature soulèvent les mêmes difficultés. L'ensemble de ces données va nous permettre de discuter de l'attitude à adopter sur le terrain, pour à la fois établir le meilleur diagnostic possible, et surtout prévenir les intoxications.

### **IV-1. A propos de la difficulté du diagnostic**

#### **IV-1.1 Une pathologie peu connue**

L'intoxication des chevaux par le sénéçon est relativement rare en France. Après enquête téléphonique auprès des laboratoires d'anapathologie vétérinaires, les suspicions restent très occasionnellement en France.

Néanmoins, l'interrogation de nombreux vétérinaires révèle qu'ils sont peu, voire très peu, à connaître le sénéçon et ses effets toxiques chez le cheval. Or, pour diagnostiquer cette intoxication il faut d'abord la connaître.

#### **IV-1.2 Des signes cliniques peu spécifiques et différés dans le temps**

La souffrance hépatique n'est perceptible dans un premier temps qu'à travers des modifications biochimiques. L'accroissement de la sévérité des lésions hépatiques engendre l'expression clinique d'un état d'insuffisance hépatique, non spécifique de l'étiologie.

Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés sont l'abattement, l'amaigrissement et l'anorexie. Ces signes sont souvent les premiers à apparaître, mais ils sont peu spécifiques.

L'intoxication aux sénéçons est la plus souvent chronique et la période de latence peut être longue (latence de 138 jours en moyenne dans les études expérimentales (tableau 7)). De plus, dans quelques cas, aucun signe clinique n'est observé hormis des variations de certains paramètres hémato-biochimiques.

### **IV-1.3 Des examens complémentaires peu spécifiques**

Nous avons vu qu'en cas d'intoxication par les AP une augmentation de l'activité plasmatique des enzymes hépatiques était observée. Mais, malheureusement, toutes les variations observées sont peu spécifiques. En effet, les concentrations plasmatiques de ces enzymes n'augmentent pas de manière constante dans le temps et peuvent revenir à des valeurs normales alors que la pathologie progresse, générant de faux négatifs.

Ainsi, tous les examens complémentaires de première intention peuvent nous permettre d'étoffer notre liste d'hypothèses, mais rarement d'en exclure. Il faut passer à des examens plus invasifs, tel que la biopsie hépatique, pour poser un diagnostic. Malheureusement, en fonction du moment d'intervention, elle n'est pas toujours praticable (problème de trouble de la coagulation), ni pertinente. En effet, lorsque la mort est imminente, le diagnostic sera plus aisément donné par les analyses histopathologiques post-mortem.

L'expression clinique d'une intoxication au séneçon est frustrante, non spécifique et différée dans le temps. Cette affection est en plus, ou pour ces raisons, peu connue des vétérinaires et constitue un véritable défi diagnostique. Il est donc fortement probable que cette intoxication soit sous-diagnostiquée en France. Pourtant ces intoxications existent. Quelques éléments pour les gérer en pratique sont présentés ci-après.

## **IV-2. En pratique**

### **IV-2.1 Un travail d'enquête**

Le recueil des commémoratifs est un élément clé dans la mise en évidence d'une intoxication au séneçon. Les trois points clés des commémoratifs sont : l'alimentation, le mode de vie et la localisation géographique. Un ensemble de questions doit donc être posé au propriétaire ou au détenteur de l'animal. Le cheval fréquente-t-il ou a-t-il fréquenté un pré ou paddock ? Cet endroit contient-il des mauvaises herbes, des plantes à fleurs jaunes ? Y a-t-il de l'herbe dans le pré ? Le cheval mange-t-il du foin ? Si oui, de quel type de foin s'agit-il ? A-t-il perdu de l'état ? Est-il moins en forme ? Y a-t-il d'autres chevaux dans la même situation ? La réponse à toutes ces questions doit faciliter le diagnostic.

Il faut aussi identifier la flore présente dans les prés et les paddocks que fréquente le cheval, et analyser qualitativement le fourrage distribué. Mais, comme les effets des AP sont observés longtemps après l'ingestion, il peut n'exister plus aucune trace de séneçon dans le régime alimentaire du cheval au moment de l'expression des signes cliniques. Lorsque du séneçon est retrouvé dans le foin, la probabilité d'ingestion est maximale. En revanche, la présence dans un pré de pieds de séneçon, quelque soit leur stade d'évolution (rosette, plante adulte en floraison ou en fructification ou sénescence) constitue une preuve de contact mais ne prouve pas que le cheval en ait ingéré. La preuve effective de l'ingestion ne peut être faite aujourd'hui qu'en analysant par micrographie un prélèvement de crottin. Le Dr Knottenbelt, de l'Université de Liverpool en Angleterre, tente actuellement avec son équipe de mettre au point un test qui permettrait de détecter la présence des AP dans le sang total, témoignant de l'ingestion récente de séneçon (61).

## IV-2.2 Conduite à tenir

La sévérité des signes cliniques et les résultats des examens complémentaires vont aider à formuler un pronostic. Face à l'animal à un stade sub-clinique, ou à un stade peu avancé, la mise en place d'un traitement hépatique de soutien doit être envisagée, mais le pronostic est réservé. A ce stade, la biopsie hépatique peut être pratiquée (les troubles de la coagulation qui apparaissent tardivement dans l'évolution de l'affection ne sont pas encore présents).

Si l'insuffisance hépatique est avancée, avec des signes sévères d'encéphalose hépatique, il n'y a rien à faire. Le pronostic est sombre. Il faut veiller à ce que le cheval ne se blesse pas, ne blesse surtout pas les personnes de son entourage, et conseiller l'euthanasie.

Afin de limiter le risque de voir se reproduire les mêmes signes au sein de la même structure, il convient d'éloigner le reste de l'effectif de toutes les sources de séneçon. Tous les animaux qui ont été soumis aux mêmes sources de séneçons devraient subir un bilan biochimique avec un dosage des paramètres hépatiques (GGT, ASAT, GLDH et acides biliaires, par exemple) afin de mettre en place un traitement préventif (alimentation et soutien de la fonction hépatique) pour prévenir, si possible, l'apparition des signes cliniques conduisant souvent à la mort.

## IV-2.3 Prévention et moyens de lutte

Trop de propriétaires de chevaux ignorent que les séneçons sont des plantes toxiques pour leur cheval. Les propriétaires doivent donc être sensibilisés à cette intoxication. Cela passe par la description des plantes, des modes possibles d'intoxication et des signes cliniques que peut exprimer un cheval intoxiqué.

Le vétérinaire traitant a ici un rôle important à jouer dans la sensibilisation des personnes ayant des chevaux dans des situations à risque. Une personne sensibilisée au risque luttera activement contre l'envahissement du séneçon et contribuera ainsi à limiter son extension géographique et les nuisances qu'il entraîne.

Il est important de mettre en place une prophylaxie. On doit mener une lutte contre ces plantes. Les moyens de lutte sont malheureusement limités.

Le moyen le plus efficace de se débarrasser du séneçon du Cap, comme du séneçon de Jacob, reste aujourd'hui l'arrachage systématique de chaque pied. L'arrachage doit se faire au stade de rosette (jeune plantule) ou en floraison, mais doit être évité au stade de fructification. En effet, à ce stade, toute manipulation de la plante contribue à sa dissémination (56). Si l'arrachage systématique est possible dans des zones peu infestées, ce travail peut s'avérer fastidieux dans des zones fortement contaminées. Pour ces dernières, le recours à des produits désherbants est plus réaliste, bien que peu de désherbants soient réellement efficaces contre les séneçons. De plus, après un traitement herbicide, les chevaux ne doivent pas être remis sur la pâture avant un délai d'au moins 15 jours, comme le séneçon séché a une appétence accrue (35).

On peut également conseiller de semer le pré avec du ray-grass anglais ou du trèfle blanc, qui, par leur fort pouvoir de recouvrement, limitent l'installation du séneçon (56). Le principe du sursemis est détaillé dans la première partie.

Les moyens de lutte biologique ne sont envisageables qu'à l'échelle nationale avec la coopération d'instances spécialisées, et mettront plusieurs années avant d'être réellement efficaces.

En Tasmanie, par exemple, le gouvernement a chargé l'Institut de Recherche Agricole de réintroduire le papillon *Tyria jacobaeae* sur le territoire. Cette mesure vient s'ajouter à d'autres moyens de lutte biologique déjà en place avec l'introduction de *Longitarsus spp*, un insecte qui se nourrit des racines du séneçon et de *Cochylis atricaptana*, un papillon qui se nourrit de ses feuilles.

L'efficacité de la lutte biologique contre le séneçon impliquant ces trois acteurs a déjà fait ses preuves aux Etats-Unis, il y a trente ans (23).

En Grande-Bretagne, où le fléau existe déjà depuis longtemps, le gouvernement a mis en place des mesures, notamment auprès des agriculteurs. Les séneçons sont inscrits sur le « Weed Act » de 1959, donnant plein pouvoir au gouvernement et aux autorités locales pour combattre et contrôler les séneçons. Un « Code of practice on how to prevent the spread of ragwort » renseigne le particulier sur le séneçon de Jacob et les moyens de lutte à sa disposition (60).

L'expérience des autres pays montre que la lutte biologique semble être la plus efficace et est moins fastidieuse que l'arrachage des pieds et beaucoup moins polluante et dévastatrice pour le reste de la flore que les désherbants. D'ailleurs, l'équipe de l'Agence Méditerranéenne de l'Environnement (1) travaille, à l'heure actuelle, sur l'impact du puceron *Aphis jacobaeae* sur le séneçon du Cap. En France, il n'existe encore à ce jour aucune réglementation vis-à-vis du séneçon du Cap ou du séneçon de Jacob.

## CONCLUSION

De nombreux articles étrangers font état de la toxicité des séneçons chez les chevaux. Si jusqu'à récemment peu de cas d'intoxication avaient été décrits en France (un cas publié en 1992 (57)), la prolifération du séneçon du Cap et du séneçon de Jacob ces dernières années, grâce notamment aux conditions climatiques favorables, a entraîné une augmentation du nombre de chevaux intoxiqués.

L'intoxication se fait de manière chronique le plus souvent, par ingestion répétée de la plante. Petit à petit et, dans un premier temps à bas bruit, les AP endommagent le tissu hépatique jusqu'à créer des lésions irréversibles. Plus ou moins brutalement, et selon des facteurs individuels propres à chaque cheval, on voit apparaître des symptômes de souffrance hépatique. Des manifestations cliniques frustrées comme de l'amaigrissement, ou de la léthargie sont souvent observées avant l'apparition de signes d'encéphalose hépatique, ultime expression d'une insuffisance hépatique sévère. Les variations biochimiques, témoignent des lésions hépatocellulaires, mais aucune n'est spécifique à cette intoxication. Histologiquement, les lésions sont caractéristiques mais non pathognomoniques ; les conclusions histologiques doivent donc être confrontées aux commémoratifs.

Tout espoir de traitement étant illusoire, il faut donc prévenir l'ingestion de la plante par les chevaux en luttant activement contre sa présence dans les pâtures et dans les parcelles destinées à la récolte du foin. Cette lutte doit être menée à l'échelle individuelle par des moyens mécaniques principalement mais devrait être conduite aussi à l'échelle régionale et nationale.

La lutte biologique, déjà mise en place dans certains pays victimes de ce fléau, donne de très bons résultats. Pourquoi ne pas profiter de cette expérience et mettre en place rapidement de telles actions d'information et de lutte avant que les dégâts ne soient trop sérieux ?

## BIBLIOGRAPHIE

1. **Agence Méditerranéenne de l'Environnement.** (Page consultée le 21 juillet 2004) Plantes envahissantes : généralités, [Available from Internet: <http://www.ame-lr.org/plantes-envahissantes/index.html>]
2. **Amory H.** Approche clinique des suspicions d'insuffisance hépatique aiguë chez le cheval. *Prat. Vét. Equine.* 2004; 36; 33-38.
3. **Arzt J., Mount M.E.** Hepatotoxicity associated with pyrrolizidine alkaloid (*Crotalaria* spp) ingestion in a horse on Ester Island. *Vet. Hum. Toxicol.* 1999; 41; 96-99.
4. **Betteridge K., Sutherland R.D., Fordham R.A., Stafford K.J., Costall D.A.** Conditioning of Romney sheep for ragwort (*Senecio jacobaea*) control. Proceedings of the 50<sup>th</sup> N. Z. Plant Prot. Conf., Lincoln, August 18-21, 1997; 482.
5. **Bornkamm R.** On the phytosociological affiliations of an invasive species *Senecio inaequidens* in Berlin. *Preslia Praha.* 2002; 74; 395-407.
6. **Braun J.P., Bardies J., Thouvenot J.P., Bernard P., Rico A.G.** Serum gamma-glutamyl transferase in equids: reference physiologic values. *Am. J. Vet. Res.* 1982; 43; 339-340.
7. **Bruneton J.** Plantes Toxiques-Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. 2<sup>ème</sup> Ed. Paris : TEC. & DOC. Lavoisier, 2001. 564p.
8. **Bruneton J.** Partie 4 : Alcaloïdes. In : Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3<sup>ème</sup> Ed. Paris : TEC. & DOC. Lavoisier, 1999. 1120p.
9. **Cheeke P.R.** Comparative toxicity and metabolism of pyrrolizidine alkaloids in ruminants and non ruminant herbivores. *Can. J. Anim. Sci.* 1984; Suppl 64; 201-202.
10. **Craig A.M., Pearson E.G., Meyer C., Schmitz J.A.** Clinicopathologic studies of tansy ragwort toxicosis in ponies: sequential serum and histopathological changes. *Equine Vet. Sci.* 1991; 11; 261-271.
11. **Creeper J.H., Mitchell A.A., Jubb T.F., Colgate S.M.** Pyrrolizidine alkaloid poisoning of horses grazing a native heliotrope (*Heliotropium ovalifolium*). *Aust. Vet. J.* 1999; 77; 401-402.
12. **Curran J.M., Sutherland R.J., Peet R.L.** A screening test for subclinical liver disease in horses affected by pyrrolizidine alkaloid toxicosis. *Aust. Vet. J.* 1996; 74; 236-240.
13. **D'Espois M.** L'insuffisance hépatique chronique des équidés : synthèse bibliographique et observations personnelles. Th. : Med.vet. : Toulouse : 2003-TOU 3, 40045. 118p.

14. **Delvosalle L., Duvignaud J., Harmegnies H., Rousselle J.** Nouvelles localités de *Senecio inaequidens* DC en Belgique et dans le nord de la France. *Natura Mosana*. 1979; 32; 18-21.
15. **Divers T.J.** Biochemical diagnosis of hepatic disease and dysfunction in the horse. *Equine Pract.* 1993; 15; 15-17.
16. **Divers T.J.** Hepatic disorders. In: Robinson N.E. Current Therapy in Equine Medicine. 4<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Saunders, 1997; 214-222.
17. **Doxey D.L., Milne E.M., Rowland A.C., Pogson D.M.** Equine gastric primary impaction. *Vet. Rec.* 1987; 121; 263-264.
18. **Durham A.E., Smith K.C., Newton J.R.** An evaluation of diagnostic data in comparison to the results of liver biopsies in mature horses. *Equine Vet. J.* 2003; 35; 554-559.
19. **Durham A.E., Smith K.C., Newton J.R., Hillyer M.H., Hillyer L.L., Smith Marr C.M.** Development and application of a scoring system for prognosis evaluation of equine liver biopsies. *Equine Vet. J.* 2003; 35; 534-540.
20. **Durham A.E., Smith K.C., Newton J.R., Hillyer M.H., Hillyer L.L., Smith Marr C.M.** Retrospective analysis of historical, clinical, ultrasonographic, serum biochemical and haematological data in diagnostic evaluation of equine liver disease. *Equine Vet. J.* 2003; 35; 542-547.
21. **Duvignaud J, Saintenoy-Simon J.** L'immigration dans le monde végétal : le séneçon sud-africain (*Senecio inaequidens*) est présent aujourd'hui dans le département des Ardennes. *Bull. Soc. Hist. Nat. Ardennes*. 1992 ; 81 ; 17-19.
22. **ENVT.** Dossier clinique de la Clinique Equine de l'ENVT. 2000. n° 502.
23. **Environmental Health Criteria 80.** Pyrrolizidine Alkaloids [on line]. World Health Organisation, 1988. [Page consultée le 24 septembre 2004]. [Available from Internet: <http://www.inchem.org/documents/ech/ech/ech080>]
24. **Evans J.W., Stanfield J., Hoffman L.S., Slaussen C.** Relationship of age and consumption of *Senecio vulgaris* to LH/hCG receptors in the stallion testis. *J. Reprod. Fert.* 1987; Suppl 35; 59-65.
25. **Fuller J.L., Mc Evoy P.B., Coombs E.M.** Nontarget effects on native *Senecio* by the cinnabar moth (*Tyria jacobaeae*), introduced for biological control of tansy ragwort (*Senecio jacobaeae*) [on line]. In: The ESA 2001 Annual Meeting: an entomological odyssey of ESA, San Diego, USA, December 10, 2001. [Page consultée le 21 juillet 2004]. [Available from Internet: [http://www.esa.confex.com/esa/2001/techprogram/meeting\\_2001.htm](http://www.esa.confex.com/esa/2001/techprogram/meeting_2001.htm)]
26. **Giles C.J.** Outbreak of ragwort (*Senecio jacobaeae*) poisoning in horses. *Equine Vet. J.* 1983; 15; 248-250.



27. **Gulick B. A., Liu I. K.M., Qualls C. W., Gribble D. H., Rogers Q. R.** Effect of Pyrrolizidine Alkaloid-Induced Hepatic Disease on Plasma Amino Acid Patterns in the Horse. *Am. J. Vet. Res.* 1980; 41; 1894-1898.
28. **Hartmann T.** Les insectes et leur maîtrise. *Le Bulletin des Biotechnologies* [on line]. [Paris, France], n°218, juillet 2004. 23 février 2005. [Available from Internet : [http://w3.inra.fr/les\\_recherches/publications\\_et\\_ressources/revues\\_scientifiques](http://w3.inra.fr/les_recherches/publications_et_ressources/revues_scientifiques)]
29. **Heysch De La Borde M.** Les intoxications du cheval par les plantes en France. Th.: Med.vet. : Toulouse: 1987-TOU 3, 30079. 100p.
30. **James T.K., Rahman A., De Jong P.** Flazasulfuron for control of ragwort (*Senecio jacobaea*) in pasture. Proceedings of the 50<sup>th</sup> N. Z. Plant Prot. Conf., Lincoln, August 18-21, 1997; 477-481.
31. **Jean-Blain C., Tison J.M., Grancher D.** L'intoxication par le séneçon de Jacob est-elle possible en France ? *Le Point Vétérinaire.* 1992; 24; 77-80.
32. **Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N.** The liver and biliary system. In: Pathology of domestic animals. 3<sup>rd</sup> Ed. Vol. 2. Orlando: Academic Press, 1985; 241-299.
33. **Krawieckyj M., Cadore J.L.** Pathologie hépatique chez le cheval. *Le Point Vétérinaire.* 1994; 26; 23-31.
34. **Lessard P., Wilson W.D., Olander H.J., Rogers Q.R., Mendel V.E.** Clinicopathologic study of horses surviving pyrrolizidine alkaloid (*Senecio vulgaris*) toxicosis. *Am. J. Vet. Res.* 1986; 47; 1776-1780.
35. **Leyland A.** Ragwort poisoning in horses. *Vet. Rec.* 1985; 117; 479.
36. **Macel M., Vrieling K., Klinkhamer P.G.L.** Variation in pyrrolizidine alkaloid patterns of *Senecio jacobaea*. *Phytochem.* 2004; 65; 865-873.
37. **Macel Mirka, Vrieling Klaas.** Pyrrolizidine alkaloids as ovoposition stimulants for cinnabar moth, *Tyria jacobaeae*. *J. Chem. Ecol.* 2003; 29; 1435-1446.
38. **Maddison J.E.** Hepatic encephalopathy. Current concepts of the pathogenesis. *J. Vet. Int. Med.* 1992; 6; 341-353.
39. **Mair T.S.** Ammonia and encephalopathy in the horse. *Equine Vet. J.* 1997; 29; 1-2.
40. **Mair T.S., Jones R.D.** Acute encephalopathy and hyperammonaemia in a horse without evidence of liver disease. *Vet. Rec.* 1995; 137; 642-643.
41. **Marinier S.L., Alexander A.J.** Selective grazing behaviour in horses: development of methodology and preliminary use of tests to measure individual grazing ability. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 1991; 30; 203-221.
42. **Mc Gorum B.C., Murphy D., Love S., Milne E.M.** Clinicopathological features of equine primary hepatic disease: a review of 50 cases. *Vet. Rec.* 1999; 145; 134-139.

43. **Mendel V.E., Witt M.R., Gitchell B.S., Gribble D.N., Rogers Q.R., Segall H.J., Knight H.D.** Pyrrolizidine alkaloid-induced liver disease in horses: an early diagnosis. *Am. J. Vet. Res.* 1988; 49; 572-578.
44. **Metais P., Agneray J., Ferard G., Fruchart J.C., Jardillier J.C., Revol A., Siest G., Stahl A.** Chap. 3: Exploration biochimique en hépatologie. In: Biochimie clinique 3- biochimie fonctionnelle. Paris : SIMEP, 1988; 95-128.
45. **Michez J.M.** Biologie et écologie de *Senecio inaequidens*. V<sup>ème</sup> Colloque International sur la biologie, l'écologie et la systématique des mauvaises herbes. *Columa-Ewrs*, Montpellier. 1980 ; 1 ; 153-160.
46. **Michez J.M.** Le séneçon du Cap de la laine à la vigne. *Phytoma*. 1995; 468; 39-41.
47. **Miline E.M., Pogson D.M., Doxey D.L.** Secondary gastric impaction associated with ragwort poisoning in three ponies. *Vet. Rec.* 1990; 126; 502-504.
48. **Miranda C.L., Henderson M.C., Buhler D.R.** Influence of tansy ragwort (*Senecio jacobaea*), dietary copper, and feed restriction on the subcellular distribution or minerals in rat liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1984; 76; 62-68.
49. **Miranda C.L., Henderson M.C., Buhler D.R.** Dietary copper enhances the hepatotoxicity of *Senecio jacobaea* in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1981; 60; 418-423.
50. **Modransky P.D.** Ultrasound-guided renal and hepatic biopsy techniques. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 1986; 2; 115-126.
51. **Moghaddam M. F., Cheeke P.R.** Effects of dietary pyrrolizidine (*Senecio*) alkaloids on the vitamin A metabolism in rats. *Toxicol. Letters.* 1989; 45; 149-156.
52. **Owen Rh., Jagger D.W., Jagger F.** Two cases of equine primary gastric impaction. *Vet. Rec.* 1987; 121; 102-105.
53. **Pearson E.G.** Liver failure attributable to pyrrolizidine alkaloid toxicosis and associated with inspiratory dyspnea in ponies: three cases (1982-1988). *J. Am. Vet. Med. Ass.* 1991; 198; 1651-1654.
54. **Peek S.F.** Liver Disease. In: Robinson N.E. Current Therapy in Equine Medicine. 5<sup>th</sup> Ed., Philadelphia: Saunders, 2003; 169-173.
55. **Reich J.** Identification micrographique d'angiospermes dicotylédones de la région Midi-Pyrénées. Mémoire présenté à l'Université Paul Sabatier. Toulouse, 1985, 150p.
56. **Röder E.** Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie.* 1995; 50; 83-98.  
[Available from Internet :  
<http://www.ibiblio.org/herbmed/PAs/PAs-chemistry.html>]

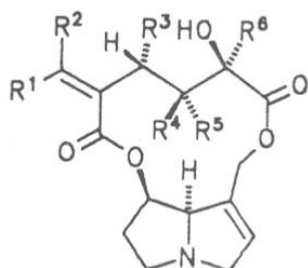
57. **Sarcey G., Gault G., Lorgue G.** Les intoxications par les séneçons chez les équidés. *Le Point Vétérinaire*. 1992; 23; 71-78.
58. **Smith M.R., Stevens K.B., Durham A.E., Marr C.M.** Equine hepatic disease: the effect of patient- and case-specific variables on risk and prognosis. *Equine Vet. J.* 2003; 35; 549-552.
59. **Stratton-Phelps M., Fascetti A.J., Geor R.J.** Nutritional support in selected metabolic, hepatic, urinary, and musculoskeletal conditions. *In*: Current Therapy in Equine Medicine. 5<sup>th</sup> Ed., Philadelphia: Saunders, 2003; 717-718.
60. **Tamzali Y., Desmaizieres L.M., Meyrier S.** Atelier d'exploration digestive équine. EPU, Toulouse, 15 mai 2004. ENVT, 50p.
61. **University of Liverpool.** (Page consultée le 08 août 2004). [Available from Internet: [http://www.liv.ac.uk/newsroom/press\\_releases/2004/07/ragwort.htm](http://www.liv.ac.uk/newsroom/press_releases/2004/07/ragwort.htm)]
62. **Vrieling K., Derridj S.** Pyrrolizidine alkaloids in and on the leaf surface of *Senecio jacobaea*. *Phytochem.* 2003; 64; 1223-1228.

**Annexe 1** : Liste des séneçons ayant provoqué des intoxications à travers le monde (liste non exhaustive).

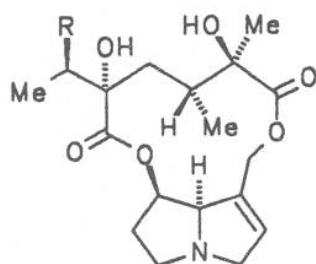
Espèces de Senecio	Espèce animale concernée	Lieu d'origine de la plante
<i>S. alpinus</i> L.	Bv, Cv	Europe
<i>S. aquaticus</i> Hill	Cv	Europe
<i>S. brasiliensis</i> Less.	Bv, Cv, Ov, Volaille	Amérique du Sud
<i>S. cisplatinus</i> Cabrera	Bv, Cv, Volaille	Amérique du Sud
<i>S. desfontainei</i> Druce	Volaille	Egypte
<i>S. desiderabilis</i> Vell.	Bv	Amérique du Sud
<i>S. douglassi</i> var <i>longilobus</i>	Bv	USA
<i>S. erraticus</i> Bertol.	Cv, Bv, Ov	Europe
<i>S. glabellus</i> Poir.	Bv	USA
<i>S. grisebachii</i> Baker	Bv	Amérique du Sud
<i>S. heterotrichus</i> DC.	Bv, Volaille	Amérique du Sud
<i>S. inaequidens</i> DC.	Cv, Bv	Afrique du Sud
<i>S. jacobaea</i> L.	Cv, Bv, Volaille	Europe
<i>S. lautus</i>	Bv	Australie
<i>S. leptolobus</i> DC.	Bv	Amérique du Sud
<i>S. longilobus</i> Benth.	Bv	USA
<i>S. montevidensis</i> Baker	Bv	Amérique du Sud
<i>S. oxyphyllus</i> DC.	Bv	Amérique du Sud
<i>S. pampeanus</i> Cabrera	Bv	Amérique du Sud
<i>S. plattensis</i> Nutt.	Cv	USA
<i>S. retorsus</i> DC.	Bv	Afrique du Sud
<i>S. riddellii</i> Torr. & Gray	Bv	USA
<i>S. sanguisorbe</i>	Ov	Amérique du Sud
<i>S. selloi</i> Spreng.	Bv, Volaille	Amérique du Sud
<i>S. vulgaris</i> L.	Bv, Cv	Europe

Bv : Bovins  
 Cv : Chevaux  
 Ov : Ovins  
 S. : *Senecio*

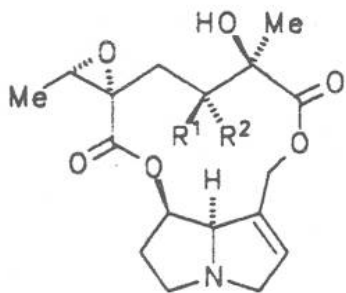
**Annexe 2** : Structures des alcaloïdes pyrrolizidiniques détectés dans les séneçons (d'après (56))



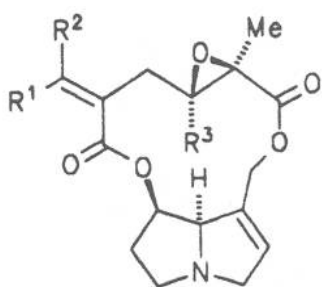
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	
H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Sénécivernine
CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Sénécionine
H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Intégerrimine
CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	Rétrosine
H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	Usaramine
H	CH <sub>2</sub> OH	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	21- Hydroxyintégerrimine
CH <sub>3</sub>	H	H	—CH <sub>2</sub> —		CH <sub>3</sub>	Sénéciphylline
H	CH <sub>3</sub>	H	—CH <sub>2</sub> —		CH <sub>3</sub>	Spartioidine
CH <sub>3</sub>	H	H	—CH <sub>2</sub> —		CH <sub>2</sub> OH	Riddelline



R=OH                      Jacoline  
R = Cl                      Jaconine



<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	
H	CH <sub>3</sub>	Jacobine
—CH <sub>2</sub> —		Jacozine



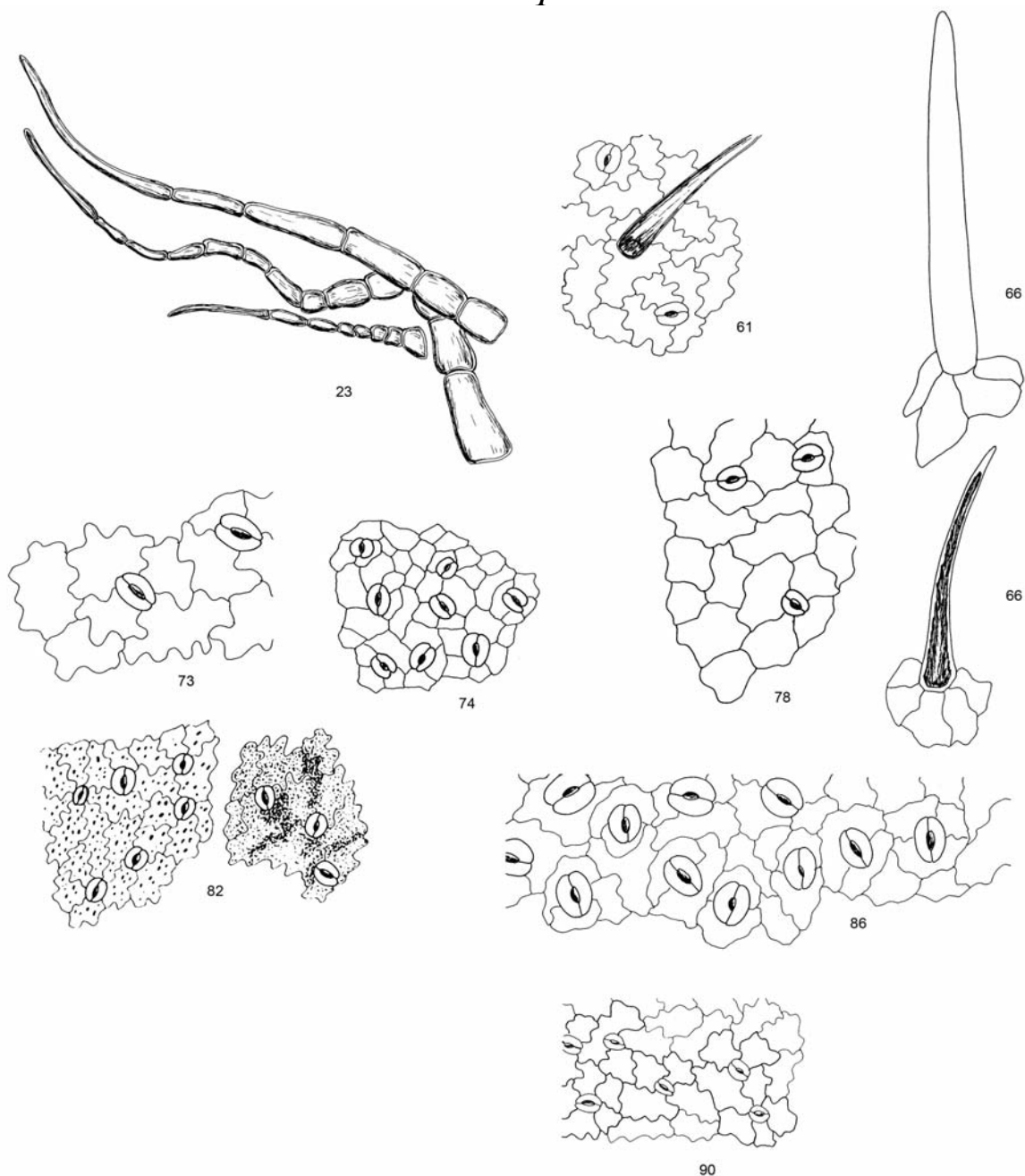
<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH	Z-Erucifoline
H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	E-Erucifoline
CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> OAc	13-Acetylerucifoline

**Annexe 3** : Tableau récapitulatif des paramètres hépatobiliaires et valeur pronostique lors d'intoxication aux sénéçons.

Paramètre	Prélèvement Précautions	Valeurs usuelles	Signification hépatique	Valeur pronostique
<b>SDH</b>	Sérum ou plasma (tube hépariné), très peu stable.	1 à 10 UI/l	Enzyme hépatocellulaire la plus spécifique	Aucune. Valeurs rediminuent rapidement
<b>GLDH</b>	Sérum ou plasma (tube hépariné). Relative stabilité (12h sur sang total)	< 10 UI/l	Enzyme hépatocellulaire spécifique	Aucune. Valeurs augmentées en début d'intoxication
<b>PAL</b>	Sérum ou plasma (tube hépariné). Stable.	138-251 UI/l	Enzyme hépatobiliaire. Témoin de cholestase	Aucune. Succession de pics tout au long de l'intoxication.
<b>LDH-5</b>	Sérum ou plasma (tube hépariné). Analyser dans les 36h.	162-412 UI/l	Isoenzyme hépatocellulaire	Si $\geq 500$ UI/l, pronostic très sombre
<b>ASAT</b>	Plasma ou sérum Stable.	160-400 UI/l	Enzyme hépatobiliaire non spécifique	Si $\geq 400$ UI/l, pronostic sombre
<b>GGT</b>	Sérum ou plasma (tube hépariné). Stable.	13-44 UI/l	Enzyme hépatobiliaire non spécifique	Sombre si reste $\geq 50$ UI/l
<b>Bilirubinémie</b>	Sérum (tube sec)	$\leq 35$ mmol/l	Fonction hépatobiliaire	Aucune
<b>Ratio AA</b>	Plasma (tube hépariné)	3-4	Altération fonctionnelle du foie	Ratio $\leq 2,5$ pronostic sombre à court terme
<b>Temps de demi-vie de la BSP</b>	PS après injection de BSP	2 à 3,5 min	Capacité fonctionnelle du foie	Pathologique si $\geq 4$ min
<b>Acides biliaires</b>	Sérum (tube sec)	0,5-11,4 $\mu\text{mol/l}$	Signe précoce d'atteinte hépatobiliaire	Si $\geq 50 \mu\text{mol/l}$ , pronostic très sombre
<b>Ammoniémie</b>	Plasma (Tube EDTA). Dosage dans les 2h	<55 $\mu\text{mol/l}$	Défaillance de la fonction de détoxification	Valeur augmente progressivement tout au long de l'intoxication

**Annexe 4 :** Images microscopiques de l'épiderme inférieur des feuilles  
(d'après (55))

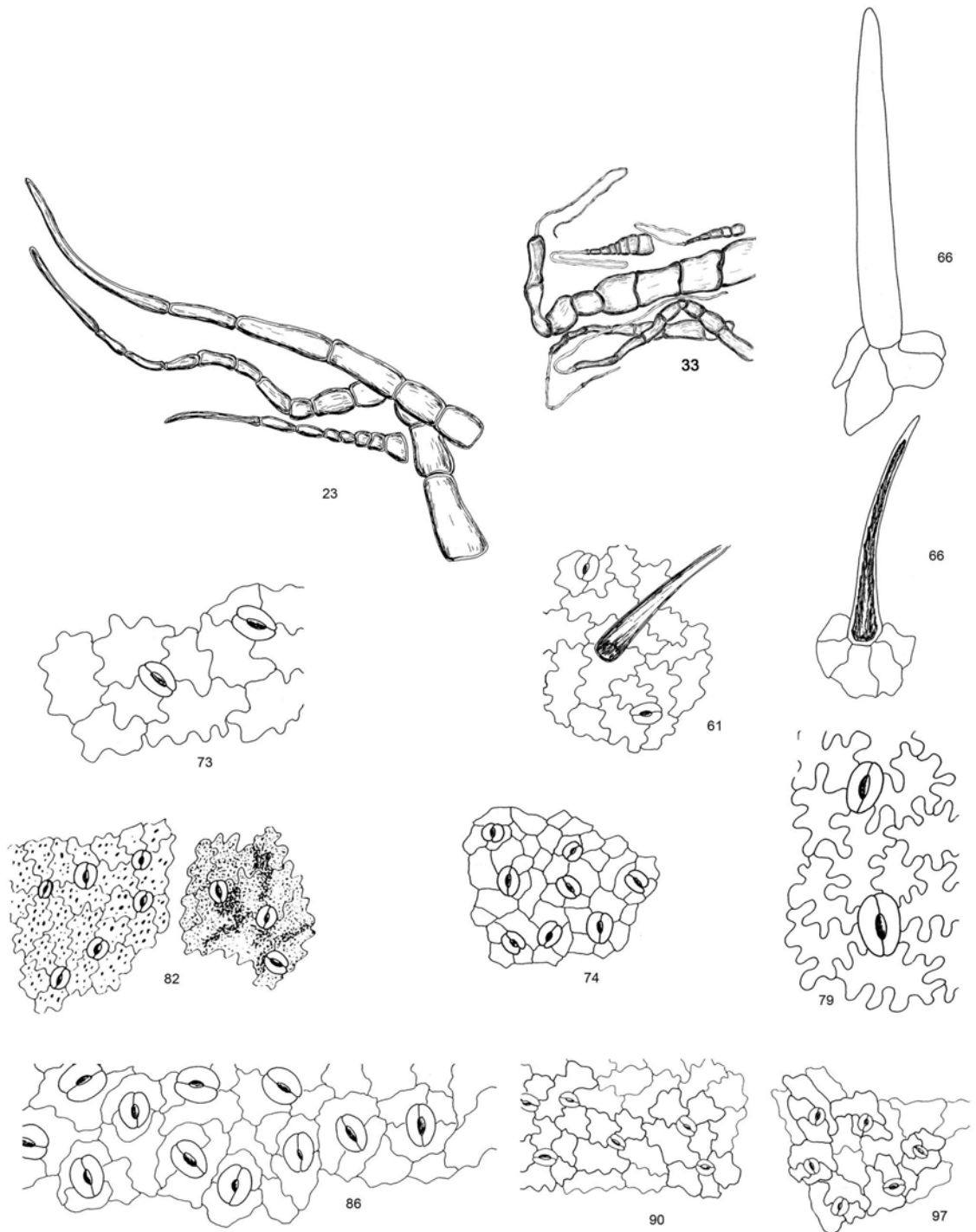
*Senecio inaequidens*



Les images microscopiques de l'épiderme inférieur des feuilles de ces deux espèces ne sont pas les mêmes. L'identification de chacune de ces espèces est donc possible. *Senecio jacobaea* se distingue, par exemple, de *Senecio inaequidens* par l'aspect de ses poils tecteurs (33), de ses cellules épidermiques (79), et par l'aspect de ses stomates (97).



## *Senecio jacobaea*



**Légende pour les 2 planches :**

Codes 23/ 33 : Aspect des poils tecteurs pluricellulaires,

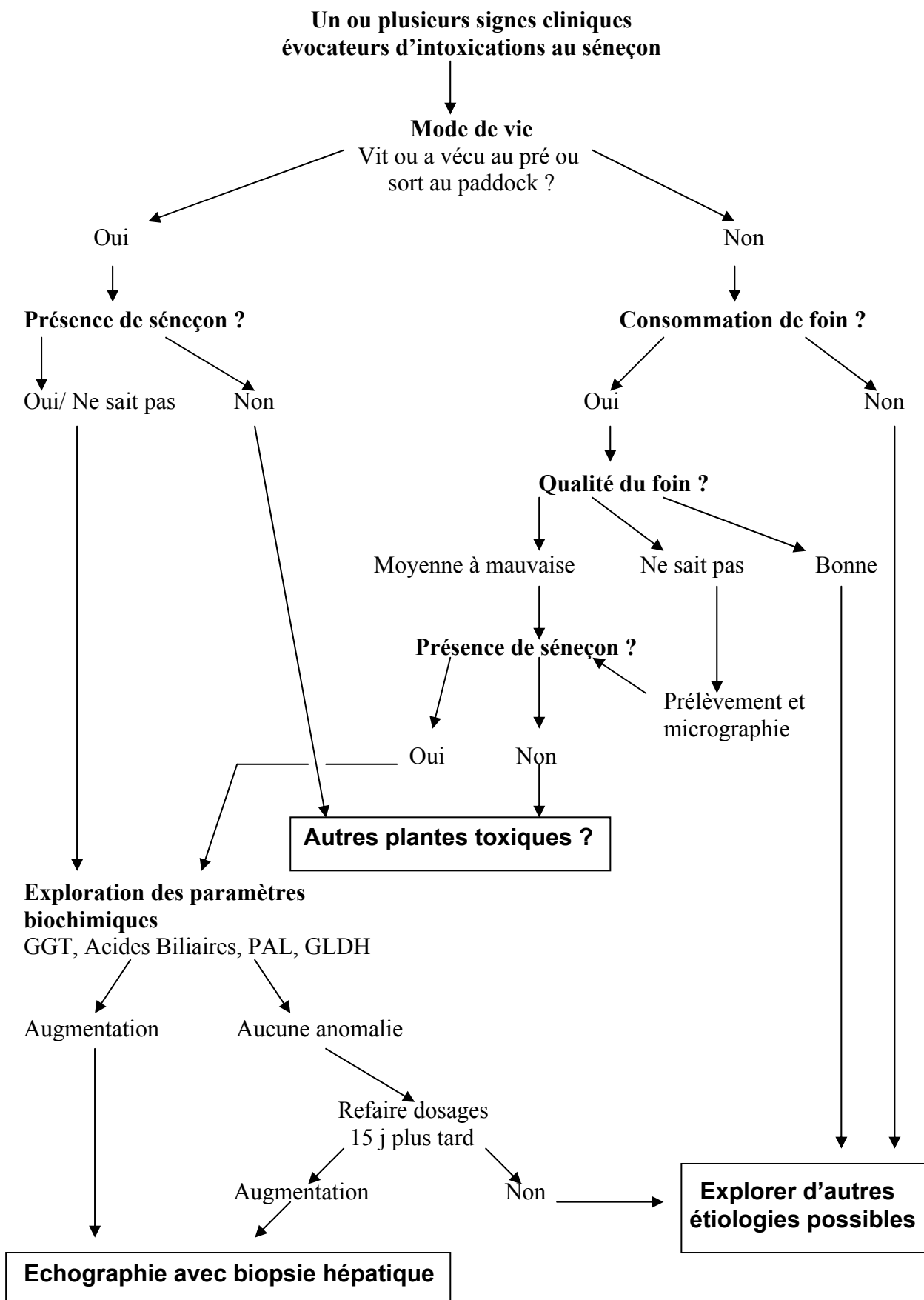
Code 61 : Aspect de l'insertion des poils tecteurs au niveau des cellules épidermiques,

Code 66 : Aspect de la surface des poils tecteurs,

Codes 73/74/78/79/82 : Aspect des cellules épidermiques,

Codes 86/90/97 : Aspect des stomates

## Annexe 5 : Approche diagnostique de l'intoxication par du séneçon



## Annexe 6 : Questionnaire mis en place pour l'enquête épidémiologique

### Intoxication des chevaux par les Sénéçons

Dr :.....

Adresse :.....

Tel :.....

e-mail:.....

*Merci de remplir autant de questionnaires que de cas.*

CAS n°

#### Contexte:

Date:.....

Lieu:.....

Effectif global:.....

Nombre de chevaux atteints (age, sexe, race):.....

#### Propriétaire

Nom: .....

Adresse: .....

Tel: .....

Motif de consultation:.....

Les propriétaires sont-ils sensibilisés à cette pathologie?  oui  non

#### Habitat du cheval

Box  Box+Pré  Pré

Le pré est-il?  semé (prairie artificielle)  non semé (prairie naturelle)

Sorties au paddock:  oui  non

Si oui, à quelle fréquence?.....

Pré ou paddock, y a-t-il d'autres animaux?  oui  non

Si oui, indiquez les espèces et leur nombre:.....

Depuis combien de temps l'animal est-il au pré?.....

Avez-vous observé le pré ou le paddock?  oui  non

Si oui, le décrire grossièrement (surface, aspect):.....

Le sénéçon, est-il réparti:  de manière homogène  en zone de refus

Densité approximative des sénéçons par rapport au reste de la flore:.....%

L'animal mange-t-il ? :  les fleurs et une faible hauteur de tige  les fleurs et les tiges sur la majorité de leur hauteur

S'agit-il de :  Sénéçon de Jacob  Sénéçon du Cap  Vous ne savez pas

Vous pouvez trouver les photos de ces deux plantes sur les sites suivants :

- <http://www.cjb.unige.ch/conservation/senecio.html>
- [http://www.dijon.inra.fr/malherbo/hyppa/hyppa-f/senja\\_fh.htm](http://www.dijon.inra.fr/malherbo/hyppa/hyppa-f/senja_fh.htm)

Traitements désherbants du pré et/ou du paddock:  oui  non

Si oui, fréquence des traitements et produits utilisés:.....

#### Alimentation:

granulés  granulés+foin  foin  autre.....

Si foin, de quel type et depuis quand l'animal en reçoit-il?.....

#### Signes cliniques:

Veillez cocher les signes observés:

---

Signes généraux	<input type="checkbox"/> Amaigrissement	<input type="checkbox"/> Oedèmes
	<input type="checkbox"/> Léthargie	<input type="checkbox"/> Photosensibilisation
	<input type="checkbox"/> Isolement	
	<input type="checkbox"/> Hyperthermie	

---

Signes digestifs	<input type="checkbox"/> Colique
	<input type="checkbox"/> Diarrhée
	<input type="checkbox"/> Iléus
	<input type="checkbox"/> Anorexie
	<input type="checkbox"/> Ictère

---

Signes Respiratoires	<input type="checkbox"/> Toux
	<input type="checkbox"/> Jetage
	<input type="checkbox"/> Dyspnée

Signes Nerveux	<input type="checkbox"/> Ataxie	<input type="checkbox"/> Amaurose
	<input type="checkbox"/> Dépression	<input type="checkbox"/> Poussée au mur
	<input type="checkbox"/> Agressivité	<input type="checkbox"/> Hennissements plus fréquents
	<input type="checkbox"/> Convulsions	<input type="checkbox"/> Bâillements
Autre		

Indiquez les 3 signes les plus précocement apparus: -.....

-.....

-.....

L'évolution était-elle:  brutale  lente

### Examens complémentaires au diagnostic:

Avez-vous réalisé des dosages d'enzymes hépatiques?  oui  non  
 Si oui, lesquelles, en indiquant leur valeur (et vos valeurs de références):

-ASAT:

-GGT:

-SDH:

-PAL:

-GLDH:

Avez-vous réalisé les dosages:

Bilirubine    Étaient-ils en augmentation?  oui  non

Acides biliaires    Étaient-ils en augmentation?  oui  non

Avez-vous noté des modifications hématologiques?  oui  non

Si oui, lesquelles?.....

Histologie du foie:  oui  non

Si oui, indiquez les lésions microscopiques observées:.....

Autopsie:  oui  non

Si oui, lésions macroscopiques du foie:.....

Autres lésions:.....

**Traitement:**

Avez-vous mis en place un traitement?  oui  non

Si oui, lequel (nom, posologie, durée d'administration)?.....

Avez-vous constaté:  une amélioration

une rémission temporaire

une aggravation

**Commentaires**