L'intoxication des chevaux par les séneçons, une réalité en France

BLANCHE PASSEMARD[1], NATHALIE PRIYMENKO[2*]

1 : Docteur Vétérinaire, Villa 11, Lotissement Ttarga, 64120 Aïcirits
2 : UP d'alimentation et de botanique appliquée, ENVT, 23 chemin des capelles, BP 87614, 31076 Toulouse cedex 3

** Auteur chargé de la correspondance : E-mail : n.priymenko@envt.fr*

RÉSUMÉ

Les cas d'intoxication par les séneçons sont de plus en plus fréquents en France chez le cheval. Ceci est lié à la prolifération de ces plantes très robustes, qui ne craignent ni la sècheresse ni le froid et envahissent donc le territoire au détriment d'espèces végétales plus fragiles. Les séneçons renferment des substances hépatotoxiques : les alcaloïdes pyrrolizidiniques. L'ingestion régulière de ce toxique engendre des lésions, essentiellement hépatiques, qui sont irréversibles et souvent mortelles. Cet article se propose de faire le point sur les connaissances actuelles et de les mettre en relation avec douze cas d'intoxications observées dans le Sud de la France en 2004.

Mots-clés : Cheval, Intoxication, Séneçon, alcaloïdes pyrrolizidiniques, Senecio jacobea, Senecio inaequidens.

SUMMARY

Equine poisoning by Senecio in France

Cases of equine poisoning by Senecio are increasingly common in France. This is due to proliferation of these very hardy plants, resistant both to drought and cold, which spread over the land to the detriment of more fragile plant species. Senecio contain hepatotoxic substances: pyrrolizidine alkaloids. Regular ingestion of this toxin generates lesions, mostly hepatic, which are irreversible and often lethal. This article aims to take stock of current knowledge on these plants and link it to twelve cases of intoxication observed in the South of France in 2004.

Keywords : Horse, toxicity, ragwort, pyrrolizidine alkaloids, Senecio jacobea, Senecio inaequidens.

Introduction

L'intoxication avec les séneçons est due à deux espèces en France: le séneçon du Cap et le séneçon de Jacob. Le séneçon du Cap (*Senecio inaequidens DC.*) est une espèce envahissante originaire d'Afrique du Sud, importé malencontreusement en France, en 1936. Son expansion, d'abord discrète, a été remarquée à partir de 1992. Il s'agit d'une plante herbacée, vivace, appartenant à la famille des Composées. Pluriannuelle, elle a une durée de vie pouvant aller de cinq à dix ans. Initialement plutôt cantonnée au Sud de la France, elle colonise progressivement toute la France en remontant progressivement vers le nord. On la retrouve désormais dans le grand Sud-Ouest, le bassin de la Loire, en Bourgogne, et elle a été signalée récemment en Champagne et même en Alsace [10, 16]. La plante, qui mesure de 40 à 80 cm, fleurit de mai à décembre et les fruits, des akènes plumeux, sont formés de juin à janvier. Ces akènes, très légers, sont aisément disséminés par le vent (caractère dit anémophile). L'inflorescence est jaune dorée, chaque capitule est bordé de 12 à 14 ligules de couleur jaune.

Photo 2

Photo 1

Photo 3

Les feuilles, linéaires et très étroites, sont disposées de manière alterne tout le long de la tige. La tige est ramifiée à la base, chaque segment poussant d'abord couché et se redressant ensuite, ce qui donne à chaque plante une allure générale en boule (photo 1).

Le séneçon de Jacob (*Senecio jacobaea L.*) appartient également à la famille des Astéracées ou Composées mais est une espèce bisannuelle, originaire d'Europe. Largement réparti sur l'ensemble du territoire, il est très commun en France. Il mesure de 50 à 120 cm et fleurit de juillet à septembre. Les inflorescences, jaunes dorées, sont regroupées en corymbes au sommet des tiges et présentent, le plus souvent, 13 ligules jaunes. Les feuilles et l'aspect général de la plante sont très différents de ceux du séneçon du Cap. En effet, les feuilles sont alternes, glabres, aux contours profondément pennatipartites qui se divisent en segments presque égaux, oblongs ou crénelés (photo 2). La tige est très ramifiée au sommet, donnant une allure en éventail (photo 3).

D'autres espèces de séneçon, dont le séneçon commun (*Senecio vulgaris L.*), existent en France mais aucun cas d'intoxication n'a été jusqu'à ce jour rapporté à ces autres espèces en France, contrairement à d'autres pays [4, 28].

Circonstances de l'intoxication

Le séneçon du Cap et le séneçon de Jacob sont toxiques en raison des alcaloïdes pyrrolizidiniques qu'ils renferment [24, 39]. Ces molécules sont métabolisées au niveau du foie, en métabolites hautement toxiques pour les vertébrés et entraînent des lésions hépatiques [2, 5, 7]. L'intoxication se produit lors de la consommation de la plante sur pied ou séchée dans le foin, et toutes les parties sont toxiques. Cependant, les séneçons sont moins appétents sur pied que secs mélangés au foin, puisque la dessiccation diminue l'amertume due aux alcaloïdes pyrrolizidiniques. Les chevaux consomment facilement les séneçons, surtout en fleur et durant les étés chauds et secs, lorsque les séneçons sont rendus plus attrayants par la rareté de la végétation. Les foins de mauvaise qualité issus de prairies à forte densité de séneçon constituent l'autre source importante de contamination.

Dans notre étude, tous les chevaux (n = 12) vivaient dans l'Aude, un des départements français les plus riches en séneçons du Cap. Les animaux atteints étaient tous des chevaux de selle en activité ou en retraite, âgés de 15 ans en moyenne. Ces animaux étaient au pré, avec d'autres chevaux qui n'ont jamais présenté de troubles. Les prés fréquentés étaient tous de mauvaise qualité avec une grande quantité de séneçon du Cap (en moyenne un pied par 5 m^2). La moitié des chevaux atteints vivaient au pré en permanence et l'autre rentrait au box pour la nuit. Huit chevaux recevaient une alimentation mixte composée de foin de prairie et de granulés, les quatre sujets restant recevaient exclusivement du foin. La grande majorité des animaux recevaient du foin produit localement qui contenait du séneçon dans la moitié des cas. La taille de notre échantillon n'était pas suffisante pour émettre des généralités quant à une éventuelle prédisposition d'âge ou de sexe.

Doses toxiques

Que la consommation soit continue dans le temps ou non, l'intoxication apparaîtra. Seule la dose létale de séneçon de Jacob a été évaluée, on suppose que la toxicité du séneçon du Cap est similaire. La dose létale pour un cheval est atteinte après l'ingestion cumulée d'une quantité de séneçon (en matière sèche) correspondant à 3 à 5 % de son poids vif (soit 300 g/j pendant 50 jours). L'intoxication est possible avec la consommation de seulement 50 à 100 g de séneçon par jour pendant six à huit semaines. La toxicité aiguë existe chez le cheval, mais elle est rare [21].

Observations cliniques

De nombreux signes cliniques peuvent être observés lors de l'intoxication mais aucun d'entre eux n'est pathognomonique. Il convient en particulier de retenir que les signes cliniques apparaissent le plus souvent après une longue phase clinique silencieuse. En effet, les intoxications chroniques, qui sont de loin les plus fréquentes, entraînent des signes cliniques seulement plusieurs mois après l'ingestion, lorsque l'animal n'est souvent plus en contact avec la plante.

Le foie est le principal organe cible, les signes cliniques étant ceux d'une insuffisance hépatique chronique ou, beaucoup plus rarement, d'une insuffisance hépatique aiguë. La léthargie et l'anorexie, associée à un amaigrissement chronique, constituent les signes les plus fréquemment rapportés. Les coliques récidivantes et l'ictère sont également largement observés [31]. Des signes de photosensibilisation sont rapportés en été [23]. Enfin, des signes d'encéphalose hépatique, toujours tardifs, apparaissent au stade terminal de l'évolution de la maladie [1, 9, 12, 19, 26, 27, 37]. Des signes plus anecdotiques, tels que des avortements et des baisses de la fertilité ont également été rapportés [17, 22]. Le tableau 1 présente la fréquence des différents signes cliniques observés dans notre étude. La léthargie est le signe le plus fréquemment observé (présente chez 11/12 des sujets), viennent ensuite l'anorexie et l'ataxie, ceci est conforme à la littérature. L'existence d'un ictère n'a été constatée que chez un cheval et aucun n'a présenté de lésion de photosensibilisation.

Le mode d'évolution a varié au sein de notre échantillon. Pour huit des chevaux atteints, des signes avant-coureurs, tels qu'un amaigrissement progressif, une léthargie et/ou des coliques récidivantes, ont pu être observés dans les 15 jours à 3 mois précédant l'apparition de troubles nerveux ; à l'inverse, chez les quatre autres sujets, les symptômes sont apparus brutalement. Dans la littérature, les premiers signes apparaissent de quelques jours [6, 22, 30], ou une vingtaine voire soixante-dix jours avant la mort [20]. La grande majorité des chevaux de notre étude (10/12) a exprimé des signes d'intoxication en été, un cas a été rapporté au printemps et un autre en hiver. Ces observations sont conformes à ce qui est décrit dans la littérature.

Seuls douze sur les quarante et un chevaux présents dans les sites concernés ont présenté des troubles cliniques mais aucune exploration biochimique n'a été réalisée sur les chevaux non cliniquement atteints. Néanmoins, il existe vraisembla-

blement des variations individuelles vis-à-vis de l'ingestion de la plante et/ou de la sensibilité au toxique.

Diagnostic

Les examens biochimiques ne permettent pas, à eux seuls, de réaliser un diagnostic. Cependant, on note que les concentrations plasmatiques en sorbitol déshydrogénase (SDH) et en glutamate déshydrogénase (GLDH) sont élevées en tout début d'intoxication, mais redescendent à des valeurs usuelles trop rapidement pour être exploitées [6, 22, 29]. De même, les concentrations plasmatiques en phosphatases alcalines (PAL) sont extrêmement variables et les concentrations en lactate déshydrogénase (LDH) n'augmentent qu'en phase terminale [22]. Une élévation des concentrations plasmatiques en acides biliaires peut être observée, mais reste inconstante [30, 33]. D'autres paramètres, comme la bilirubinémie, les protéines totales, l'ammoniémie ou la glycémie, ne présentent de variations qu'en toute fin d'évolution [20, 22, 29]. Les paramètres hématologiques ne sont pas modifiés sauf un allongement des temps de coagulation en fin d'évolution.

Seules les activités de l'aspartate amino-transférase (ASAT) et de la gamma glutamyl transférase (γGT) augmentent significativement et restent élevées tout au long de l'évolution de l'intoxication, avec des valeurs pouvant atteindre plus de 400 UI/L (VU : 160-400 UI/L) et 50 UI/L (VU : 13-44 UI/L), pour les ASAT et les γGT, respectivement [3, 6, 22, 36]. Ces deux enzymes sont des indicateurs précoces et fiables des dommages hépatiques mais ne sont évidemment pas spécifiques de l'intoxication au séneçon [11, 13]. De plus, l'augmentation de leur activité n'est pas corrélée avec la sévérité des lésions. Dans notre étude, le dosage plasmatique des γGT, PAL, ASAT et bilirubine totale a été réalisé. Les douze chevaux atteints ont systématiquement présenté une augmentation des concentrations en γGT, ASAT, PAL, bilirubine totale et en acides biliaires (tableau 2).

L'examen échographique rend possible l'exploration du foie et permettrait d'observer des images d'atteinte hépatique ou d'insuffisance hépatique, avec une augmentation de l'échogénicité du parenchyme liée à une fibrose et, généralement, une atrophie du foie ainsi qu'un épaississement des canaux biliaires, qui deviennent alors visibles. Cependant, aucune de ces images n'est spécifique de l'intoxication.

La biopsie hépatique [32] avec analyse histologique du prélèvement permet d'établir un diagnostic. L'aspect lésionnel des prélèvements est constant, avec des images concomitantes de mégalocytose, d'hyperplasie biliaire et de cirrhose péricellulaire [6, 8, 22, 30, 33]. Cependant, les informations obtenues à l'issue de l'analyse histologique doivent toujours être confrontées aux commémoratifs. Dans notre étude, aucune biopsie hépatique n'a été réalisée et seuls six chevaux ont été autopsiés, ce qui a permis l'analyse histopathologique de leur tissu hépatique. Ces analyses ont toutes révélées la présence de mégalocytose, d'hyperplasie biliaire et de cirrhose péri-cellulaire. Dans un cas, de légères anomalies au niveau du pancréas ont été notées, toutefois, l'architecture de l'organe était conservée.

La variété des signes cliniques, le manque de spécificité des signes biochimiques et la latence entre l'ingestion et l'expression clinique, rendent ainsi le diagnostic très délicat. Un état léthargique, un amaigrissement associé à de l'anorexie qui ne sont pas de prime abord attribuables à une autre affection doivent amener le praticien à s'intéresser au mode de vie de l'animal, à son alimentation et au contexte épidémiologique avec, notamment, la situation géographique. L'appréciation conjointe de ces éléments (signes cliniques, commémoratifs et contexte épidémiologique) fournit les éléments les plus importants pour réaliser le diagnostic.

Signes cliniques par fréquence d'apparition	**Numéro de cas**												**Nombre de chevaux**
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Léthargie	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	11
Anorexie	+	+	+	+		+	+	+	+		+	+	10
Ataxie	+	+	+	+	+		+	+	+		+		9
Dépression	+	+	+	+			+	+	+		+		8
Coliques digestives	+	+	+	+	+	+	+					+	8
Amaigrissement	+	+	+	+	+	+	+						7
Amaurose	+	+	+	+				+	+		+		7
Iléus					+	+	+	+	+		+		5
Crottins secs	+	+	+	+									4
Poussée au mur						+		+	+		+		4
Ictère								+	+		+		3
Hyperthermie					+								1
Hennissements					+								1
Nombre de signes par cheval	8	8	8	8	5	6	7	8	8	1	8	3	

TABLEAU 1 : Signes cliniques observés chez les douze chevaux de notre étude.

Paramètre	Prélèvement Précautions	Valeur usuelle	Valeur moyenne obtenue dans notre étude	Signification hépatique	Valeur pronostique
Sorbitol déshydrogénase (SDH)	Sérum ou plasma sur tube hépariné. Très peu stable.	1 à 10 UI/L	Non dosée	Enzyme hépatocellulaire la plus spécifique	Aucune. Valeurs retombent rapidement
Glutamate déshydrogénase (GLDH)	Sérum ou plasma sur tube hépariné. Relative stabilité (12h sur sang total)	< 10 UI/L	Non dosée	Enzyme hépatocellulaire spécifique	Aucune. Valeurs n'augmentent qu'en début d'intoxication
PAL	Sérum ou plasma sur tube hépariné. Stable.	138-251 UI/L	> 663 UI/L	Enzyme hépatobiliaire, témoin de cholestase	Aucune. Succession de pics tout au long de l'intoxication.
LDH-5	Sérum ou plasma sur tube hépariné. Analyser dans les 36 h.	162-412 UI/L	Non dosée	Isoenzyme hépatocellulaire	≥ 500 UI/L : pronostic très sombre
ASAT	Sérum ou plasma sur tube hépariné. Stable.	160-400 UI/L	> 1585 UI/L	Enzyme hépatobiliaire non spécifique	≥ 400 UI/L : pronostic sombre
gGT	Sérum ou plasma sur tube hépariné. Stable.	13-44 UI/L	> 1040 UI/L	Enzyme hépatobiliaire non spécifique	Pronostic sombre s'il reste ≥ 50 UI/L
Bilirubinémie	Sérum	≤ 35 mmol/L	> 19,9 mmol/L	Fonction hépatobiliaire	Aucune
Ratio AA	Plasma	3-4	Non dosé	Altération fonctionnelle du foie	Ratio ≤ 2.5 : pronostic sombre à court terme
Temps de demi-vie de la BSP	PS après injection de BSP	2 à 3,5 min	Non mesuré	Capacité fonctionnelle du foie	Anormal si ≥ 4 min
Acides biliaires	Sérum	0,5-11,4 µmol/L	> 13,8 µmol/L	Signe précoce d'atteinte hépatobiliaire	≥ 50 µmol/L : pronostic très sombre
Ammoniémie	PS tube EDTA. Dosage dans les 2h	< 55 µmol/L	Non dosée	Défaillance de la fonction de détoxification	Valeur augmente progressivement tout au long de l'intoxication

TABLEAU 2 : Valeurs de différents paramètres biochimiques mesurés dans notre étude, présentation des données rapportées dans la littérature avec leur valeur pronostique lors d'intoxication par les séneçons, chez le cheval.

Affections hépatiques chez le cheval adulte	Principaux éléments en défaveur d'une intoxication aux alcaloïdes pyrrolizidiniques
Hépatopathies toxiques - Mycotoxines - Autres toxiques (médicaments, fer…)	Commémoratifs Lésions histopathologiques du tissu hépatique
Hépatite chronique active inflammatoire	Réponse aux corticoïdes / Lésions histopathologiques
Hyperlipémie	Poneys en surpoids, chevaux miniatures, ânes /Augmentation des triglycérides (> 500 mg/dl) / Coloration lactescente du plasma
Abcès hépatique	Echographie
Cholangiohépatite/ cholangiolithiase	Echographie avec calculs, distension des canaux biliaires Lésions histopathologiques
Néoplasie hépatique/ biliaire	Lésions histopathologiques
Hépatite sérique ou Theiler's disease	Souvent administration d'un sérum antitétanique dans les 4 à 10 semaines précédant les signes cliniques Lésions histopathologiques

TABLEAU 3 : Eléments facilitant le diagnostic différentiel entre une intoxication avec du séneçon et les autres affections hépatiques, chez le cheval adulte.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit être réalisé avec toutes les autres causes d'insuffisance hépatique chronique comme les cholangites, les abcès hépatiques et les hépatites idiopathiques (tableau 3). L'observation à l'examen histologique d'une mégalocytose, d'une fibrose périportale et d'une hyperplasie des canaux biliaires est le signe d'une intoxication avec des alcaloïdes pyrrolizidiniques, qui se trouvent dans les séneçons mais aussi de nombreuses plantes de la famille des Boraginacées [2, 7, 35].

Pronostic

Le pronostic dépend de la quantité totale d'alcaloïdes ingérée par rapport au poids vif de l'animal et de la sensibilité individuelle de celui-ci. Lors d'intoxication aux alcaloïdes pyrrolizidiniques, le pronostic doit être extrêmement réservé dans tous les cas (60 % de mortalité en moyenne dans les études [6, 20, 22, 30]). Peu de paramètres mesurables permettent de poser un pronostic [15, 35], cependant, plus les concentrations plasmatiques en γGT (> 50 UI/L) et en ASAT (> 400 UI/L) sont élevées et se maintiennent longtemps à des valeurs élevées, plus le pronostic est sombre [6, 36]. Une concentration en acides biliaires supérieure à 50 μmol/L condamnerait le cheval [30, 37]. Les chevaux qui survivent sont souvent ceux qui ne présentent que des signes cliniques modérés, mais leur pronostic sportif reste mauvais, en raison de leur intolérance à l'effort [22].

Pour de nombreux auteurs, la biopsie hépatique serait l'indicateur pronostic le plus fiable d'autant qu'elle peut être répétée afin de juger de l'évolution de l'affection [14]. Néanmoins, son coût et les risques associés peuvent décourager sa mise en œuvre.

Dans notre étude, onze chevaux sur douze sont morts, ce qui est bien supérieur à la mortalité rapportée dans la littérature. Le seul cheval ayant survécu avait présenté des signes cliniques modérés. Comme aucune exploration biochimique n'a été réalisée sur les chevaux cliniquement sains présents sur les mêmes prés, ce pourcentage est peut-être surévalué.

Traitement

Dans notre étude, huit chevaux ont reçu un traitement comprenant essentiellement la mise en place d'une fluidothérapie. Quatre d'entre eux ont également reçu des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des antibiotiques (marbofloxacine). Dans les quatre autres cas, la dégradation de l'état général a été si rapide que l'euthanasie a été d'emblée envisagée. Sur les onze chevaux morts, dix ont été euthanasiés dans les 5 à 24 heures suivant l'apparition de signes sévères d'encéphalose hépatique.

A ce jour, il n'existe aucun traitement spécifique. On ne connaît aucun moyen de prévenir l'apparition d'une hépatotoxicité après l'ingestion de séneçon. Néanmoins, il convient de mettre en place le plus rapidement possible un traitement palliatif visant à soutenir la fonction hépatique si des séneçons ont été consommés par des chevaux [29, 34]. Il comprend :

- la réduction de la production de métabolites toxiques comme l'ammoniaque, due à la perte de la fonction de détoxification du foie, par l'administration de lactulose (0.3 ml/kg PO toutes les 6 heures) et d'antibiotiques à base de néomycine (20-30 mg/kg toutes les 6 heures) ou de métronidazole (10-15 mg/kg toutes les 6 heures) qui limitent la population bactérienne productrice d'ammoniaque,

- le fractionnement et la multiplication des repas (4 à 6 repas par jour),

- la distribution d'une alimentation riche en glucides et pauvre en protéines comme la mélasse, la pulpe de betterave ou l'avoine. On évitera les légumineuses [38].

Tous les animaux présents sur les mêmes prés contenant ou ayant contenu des séneçons devraient subir un bilan biochimique avec un dosage des paramètres hépatiques (γGT, ASAT, GLDH et acides biliaires par exemple) afin de déceler le plus rapidement possible une altération hépatique et mettre en place le traitement palliatif présenté ci-dessus, avant l'apparition de signes cliniques. Dès l'apparition de symptômes, un traitement symptomatique peut être réalisé mais sans grand espoir de succès.

Prophylaxie

Il faut absolument prévenir l'ingestion du séneçon par les chevaux. Pour ce faire, il convient d'abord d'informer les propriétaires sur la toxicité réelle de cette plante. Chaque propriétaire pourra ainsi lutter activement contre l'envahissement de ses pâtures. Le moyen le plus efficace à ce jour reste l'arrachage systématique de chaque pied. L'arrachage doit s'effectuer au stade de jeune plantule ou à la floraison, mais doit être évité en période de fructification lorsque l'arrachage est propice à la dissémination.

Pour les zones très envahies, le recours à des désherbants sélectifs contre les Dicotylédones est envisageable, bien que peu de désherbants soient réellement efficaces contre les séneçons. De plus, il faut que la pâture connaisse un vide sanitaire d'au moins 15 jours après l'application des ces désherbants, compte tenu de l'appétence accrue du séneçon séché [19, 23, 37].

Pour éviter l'arrivée puis extension du séneçon, il faut replanter des haies puis entretenir les prairies. Il faut limiter le surpâturage et semer les prés nus ou dégarnis avec du raygrass anglais ou du trèfle blanc qui, par leur fort pouvoir de recouvrement, limitent l'installation des séneçons. Enfin, l'utilisation d'insectes phytophages est à l'étude en France pour lutter contre le séneçon du Cap et le séneçon de Jacob. Cela consisterait à introduire des insectes ravageurs tels que la chenille de *Tyria jacobaeae* ou des pucerons *Aphis jacobaeae* spécifiquement dirigés contre les séneçons [18, 25].

Conclusion

Les conditions climatiques des dernières années, avec le réchauffement de la planète, favorisent la prolifération des séneçons en France et risquent d'entraîner une augmentation

du nombre de cas de chevaux intoxiqués. Il faut donc connaître et reconnaître ces plantes afin de lutter contre leur prolifération, facilitée par leur caractère anémophile. Le traitement des animaux intoxiqués étant symptomatique et souvent sans résultat lorsque les signes cliniques sont marqués, le plus important est de lutter contre l'ingestion de la plante par les chevaux en détruisant les séneçons dans les pâtures et dans les parcelles destinées à la récolte du foin.

Bibliographie

1. - AMORY H. Approche clinique des suspicions d'insuffisance hépatique aiguë chez le cheval. *Prat. Vét. Equine*, 2004, **36**, 33-38.
2. - ARZT J., MOUNT M.E. Hepatotoxicity associated with pyrrolizidine alkaloid (Crotalia spp) ingestion in a horse on Ester Island. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1999, **41**, 96-99.
3. - 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.
4. - BURROWS G.E., TYRL R.J. Asteraceae Dumort. In: Toxic plants of North America. Iowa State University Press, Ames, Iowa, USA. 2001, 147-254.
5. - 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.
6. - 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.
7. - 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.
8. - 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.
9. - D'ESPOIS M. L'insuffisance hépatique chronique des équidés : synthèse bibliographique et observations personnelles. Th. : Med.vet. : Toulouse : 2003-TOU 3, 40045. 118p.
10. - 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.
11. - DIVERS T.J. Biochemical diagnosis of hepatic disease and dysfunction in the horse. *Equine Pract.*, 1993, **15**, 15-17.
12. - DIVERS T.J. Hepatic disorders. In: Robinson N.E. Current Therapy in Equine Medicine. 4th Ed. Philadelphia: Saunders, 1997; 214-222.
13. - 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.
14. - 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.
15. - 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.
16. - DUVIGNEAUD 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.
17. - 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.
18. - 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 jacobaea*) [on line]. In: The ESA 2001 Annual Meeting: an entomological odyssey of ESA, San Diego, USA, December 10, 2001.
19. - GILES C.J. Outbreak of ragwort (Senecio jacobaea) poisoning in horses. *Equine Vet. J.*, 1983, **15**, 248-250.
20. - 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.
21. - HEYSCH DE LA BORDE M. Les intoxications du cheval par les plantes en France. Th.: Med.vet. : Toulouse: 1987-TOU 3, 30079. 100p.
22. - 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.
23. - LEYLAND A. Ragwort poisoning in horses. *Vet. Rec.*, 1985, **117**, 479.
24. - MACEL M., VRIELING K., KLINKHAMER P.G.L. Variation in pyrrolizidine alkaloid patterns of *Senecio jacobaea*. *Phytochem.*, 2004, **65**, 865-873.
25. - MACEL M, VRIELING K. Pyrrolizidine alkaloids as ovoposition stimulants for cinnabar moth, *Tyria jacobaeae*. *J. Chem. Ecol.*, 2003, **29**, 1435-1446.
26. - MADDISON J.E. Hepatic encephalopathy. Current concepts of the pathogenesis. *J. Vet. Int. Med.*, 1992, **6**, 341-353.
27. - MAIR T.S. Ammonia and encephalopathy in the horse. *Equine Vet. J.*, 1997, **29**, 1-2.
28. - MC DOWELL D.M. Ragwort poisoning in horses. *Vet. Rec.*, 1999, **145**, 148.
29. - 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.
30. - 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.
31. - 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.
32. - MODRANSKY P.D. Ultrasound-guided renal and hepatic biopsy techniques. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 1986, **2**, 115-126.
33. - 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.
34. - PEEK S.F. Liver Disease. In: Robinson N.E. Current Therapy in Equine Medicine. 5th Ed., Philadelphia: Saunders, 2003, 169-173.
35. - RODER E. Medicinal plants in Europe containing pyrrolizidine alkaloids. *Pharmazie*, 1995, **50**, 83-98.
36. - SARCEY G., GAULT G., LORGUE G. Les intoxications par les séneçons chez les équidés. *Le Point Vétérinaire*, 1992, **23**, 71-78.
37. - 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.
38. - STRATTON-PHELP M., FASCETTI A.J., GEOR R.J. Nutritional support in selected metabolic, hepatic, urinary, and musculoskeletal conditions. In: Current Therapy in Equine Medicine. 5th Ed., Philadelphia: Saunders, 2003, 717-718.
39. - VRIELING K., DERRID S. Pyrrolizidine alkaloids in and on the leaf surface of *Senecio jacobaea*. *Phytochem.*, 2003, **64**, 1223-1228.