

## Myopathies atypiques chez les chevaux au pré : une série de cas en Belgique

DELGUSTE C.<sup>(1)</sup>, CASSART D.<sup>(2)</sup>, BAISE E.<sup>(2)</sup>, LINDEN A.<sup>(3)</sup>, SCHWARZWALD C.<sup>(4)</sup>,  
FEIGE K.<sup>(5)</sup>, SANDERSEN C.<sup>(1)</sup>, ROLLIN F.<sup>(1)</sup>, AMORY H.<sup>(1)</sup>

Service de Médecine Interne des Grands Animaux (1), Service de Pathologie Générale (2) et Service de Bactériologie(3),  
Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Liège, 20, boulevard de Colonster, Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique

Department of Veterinary Clinical Sciences(4), the Ohio State University, 601 Vernon L. Tharp Street, Columbus, OH 43210-1089,  
USA Clinic for horses(5), University of Zurich, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zurich, Switzerland

Correspondance : DELGUSTE C, cdelguste@ulg.ac.be

**RESUME :** Des séries de cas de myoglobulinurie atypique ont été décrites entre 1984 et 1996 chez des chevaux au pré en Grande-Bretagne et en Allemagne.

De novembre 2000 à avril 2001, les examens réalisés sur 14 chevaux présentés à notre Faculté avec une anamnèse évocatrice de cette pathologie ont permis d'en confirmer le diagnostic.

Tous les chevaux étaient au repos et au pré au moment du début des signes cliniques. Dans certains cas, la pathologie atteignait plusieurs chevaux pâturant sur un même pré.

Les animaux étaient en général retrouvés couchés et incapables ou presque de se relever. Ils présentaient de la tachycardie, de la polypnée, une myoglobulinurie importante et mouraient rapidement. A l'analyse de sang, une augmentation très sévère des enzymes musculaires était constatée.

De la congestion et de l'œdème pulmonaires, ainsi qu'une dégénérescence des fibres musculaires squelettiques atteignant surtout les muscles respiratoires et posturaux ont été les principales lésions mises en évidence à l'examen histopathologique.

Ces observations concordent avec les cas de myoglobulinurie atypique décrits jusqu'ici en Grande-Bretagne et en Allemagne, dont l'étiologie demeure à ce jour inconnue malgré les différentes recherches entreprises.

### INTRODUCTION

En 1986, Hosie et collaborateurs décrivaient une série de 12 cas de myopathies aiguës à l'issue fréquemment fatale survenues chez des chevaux au pré en automne 1984 et au printemps 1985 dans l'Est et le Sud-Ouest de l'Ecosse. Lors d'une réunion spéciale sur cette nouvelle pathologie qui s'est tenue à Edimbourg en décembre 1984, il avait été discuté de plusieurs autres séries de cas similaires survenues dans le pays en automne 1984 (anonyme, 1985). En 1988, en Angleterre, Whitwell et collaborateurs décrivaient le cas de quatre chevaux pâturant sur un même pré au printemps 1985, morts en quatre jours après

avoir montré des signes cliniques évocateurs de cette même entité, qui fut alors baptisée myoglobulinurie atypique (MA). En 1990, une communication de Harris et Whitwell mettait en garde contre la réapparition de MA en Angleterre, et en 1991, Hillam décrivait un nouveau cas de MA mort en 3 jours. En 1997, Brandt et collaborateurs faisaient état de 12 cas reçus à la Faculté de Hanovre, dont l'issue fut fatale pour tous, ainsi que de 103 cas, dont 99 létaux, recensés par d'autres vétérinaires allemands en automne 1995 et au printemps 1996. Enfin, le rapport d'autopsie d'un jument de quatre ans, rédigé à la Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Gand, Belgique,

datant du 13/11/1998, a également été porté à notre connaissance. Le diagnostic de MA y est posé.

En outre, une enquête réalisée en mai 2001 auprès de 19 facultés universitaires européennes a permis de recenser au sein de 9 d'entre elles, situées en Belgique, en Allemagne, en Grande-Bretagne, en Irlande, en Suisse, au Danemark et en Lettonie, plus d'une quarantaine de cas de MA récents non décrits dans la littérature.

Enfin, avant 1984, date à laquelle la MA a été reconnue en tant que nouvelle entité spécifique, des cas pouvant être considérés comme suggestifs de MA ont été décrits en Australie, au Canada, aux Etats-Unis et en Belgique.

L'étiologie de la MA demeure à ce jour inconnue, même si diverses pistes ont été explorées par différents auteurs, notamment en matière de toxiques et de toxines d'origine végétale.

Les principales caractéristiques de la MA sont qu'elle atteint des chevaux et poneys au pré, ne recevant pas ou peu de compléments alimentaires, et qui n'ont fourni aucun effort dans les heures précédant ou au moment de l'apparition des signes cliniques, ce qui lui vaut la qualification d'atypique. Elle atteint régulièrement plusieurs animaux sur un même pré tandis que les chevaux sur les prés voisins sont épargnés, et frappe en général des animaux en bon état d'embonpoint. Les chevaux et les poneys atteints présentent subitement, apparemment lors d'intempéries (vent, pluie, froid), des signes de myopathie aiguë (raideur, décubitus, myoglobinurie, tachycardie, sudation importante), sans hyperthermie ni anorexie dans la plupart des cas, avec de la diathèse hémorragique, et meurent rapidement, endéans les 12 à 72 heures en moyenne.

A la prise de sang, la principale anomalie est une augmentation spectaculaire de l'activité sérique des enzymes musculaires. A l'examen nécropsique, peu de lésions sont visibles macroscopiquement, si ce n'est de l'œdème pulmonaire et dans certains cas un aspect bicolore du myocarde ou de la gastrite. Certains cas sont en outre parasités de façon importante. Enfin, les examens histopathologiques révèlent principalement de la dégénérescence musculaire multifocale sévère des muscles striés, et de la néphrose tubulaire.

Le présent article décrit une série de 14 cas de chevaux et poneys atteints par le syndrome de MA entre l'automne 2000 et le printemps 2001 dans le sud de la Belgique. Dans tous les cas, l'anamnèse et les signes cliniques étaient suggestifs de la pathologie, l'issue était fatale, divers examens complémentaires ont été mis en place et un examen nécropsique a été réalisé. La MA a été confirmée par histopathologie sur tous les cas. Les buts de cette étude étaient de contribuer à la connaissance de la MA par la description précise des 14 cas rencontrés, et à la recherche étiologique par la mise en place d'examen complémentaires.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

### 1. Anamnèse

#### Chevaux

La race, l'âge, le sexe, ainsi que les lieux et dates d'atteinte de chaque cas sont décrits dans le tableau I. La figure 1 illustre la localisation géographique des différents prés incriminés.

Pour les analyses toxicologiques, du sérum de 3 cas de MA nous a été fourni par l'Université de Zurich (Suisse). Il s'agissait de 3 poneys Fjord : deux femelles de 18 mois et 4 ans, et un hongre de 3 ans, tous trois prélevés le 18/11/1998 alors qu'ils présentaient des signes cliniques caractéristiques.

Outre les 14 cas décrits dans cette étude, 29 suspicions de MA nous ont été communiquées par téléphone par les praticiens belges entre les mois de novembre 2000 et avril 2001. Parmi celles-ci, un seul diagnostic a pu être

posé avec certitude: il s'agit d'une jument islandaise autopsiée à l'Université de Giessen (Allemagne). Les données que nous possédons sur les 28 autres suspicions sont insuffisantes pour permettre de confirmer le diagnostic de MA.

### 2. Analyses

#### Hématologie et biochimie sanguine

Des prises de sang veineux ont été réalisées par les vétérinaires traitants sur les cas n<sup>os</sup> 11, 12 et 13, et par le Service de Médecine Interne de la Faculté sur les cas n<sup>os</sup> 2, 3, 7 et 11, ainsi que sur un poney et un âne cliniquement sains pâturant avec le cas n<sup>os</sup> 8, sur 4 poneys cliniquement sains pâturant dans les mêmes prés que le cas n<sup>o</sup> 11, et sur un poney cliniquement sain pâturant dans un pré voisin à celui du cas n<sup>o</sup> 11, le jour de la mort de ces cas. Les prises de sang destinées à une formule hématologique

Tableau I : Race, âge, sexe, date d'apparition ou supposée d'apparition (?) des symptômes et localisation des différents cas

Cas n°	Race	Age	Sexe	Date	Lieu
1	Fjord	19 mois	F	05/11/00	Lierneux
2	Fjord	6 mois	F	06/11/00	Lierneux
3	Fjord	16 mois	F	06/11/00	Lierneux
4	X Quarter Horse	2 ans	F	07/11/00	Tavier
5	DS	11 ans	F	10/11/00(?)	Manhay
6	DS	4 ans	F	11/11/00(?)	Rossart
7	DS	6 ans	F	14/11/00	Fraiture-en-Condroz
8	X Haflinger	2 ans	F	16/11/00	La Gleize
9	Cheval de trait	2 ans		20/11/00(?)	Hatrival
10	Fjord	7 ans	F	26/11/00	Lierneux*
11	Fjord	18 mois	H	27/11/00	Lierneux*
12	Cheval de trait	18 mois	M	31/12/00	Vielsalm
13	Haflinger	2 ans	M	14/04/01	Schonberg
14	Haflinger	4 ans	F	15/04/01	Schonberg

\* : les cas n<sup>os</sup> 10 et 11 avaient également pâture plus de trois semaines plus tôt sur les prés où les cas nos 1, 2 et 3 ont été atteints.



Figure 1 : localisation géographique des prairies où se sont déclarés les 14 cas de MA décrits dans cette étude. Les points rouges représentent les localités concernées.

ont été récoltées sur tube contenant de l'EDTA (réalisées sur les cas n<sup>os</sup> 2, 3, 7, 11 et 13), et celle destinée à une analyse de l'équilibre acido-basique sur seringue héparinée (réalisée sur le cas n<sup>o</sup> 3). Les autres prises de sang ont été récoltées sur tube sec (réalisées sur les cas n<sup>os</sup> 2, 3, 7, 11, 12 et 13). L'ensemble des paramètres mesurés sur chaque cas est détaillé dans les tableaux III (paramètres hématologiques et acido-basiques) et IV (paramètres biochimiques). L'électrophorèse des protéines sériques et des iso-LDH a en outre été réalisée sur le cas n<sup>o</sup> 7. Seule l'activité sérique des CPK a été mesurée sur le sérum des animaux sains, qui n'avaient pas présenté de décubitus dans les heures précédant le prélèvement.

#### **Analyses d'urine**

Un dosage de la myoglobulinurie a été effectué sur les cas n<sup>os</sup> 2, 3 et 7 par dosage immuno-enzymologique microparticulaire (AxSYM<sup>®</sup>, Abbott).

#### **Autopsies**

Douze cas (n<sup>os</sup> 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14) ont été réceptionnés morts, dont trois (cas n<sup>os</sup> 2, 3, 4) en provenance du Service de Médecine Interne, et autopsiés au Service de Pathologie Générale. Deux cas ont été autopsiés sur le terrain, l'un par les membres du Service de Médecine Interne des Grands Animaux (cas n<sup>o</sup> 8) et l'autre par le vétérinaire traitant (cas n<sup>o</sup> 9), et les prélèvements destinés à l'histopathologie acheminés ensuite au Service de Pathologie Générale.

#### **Analyses histopathologiques**

Tous les prélèvements d'organes ont été fixés dans le formol, inclus dans la paraffine grâce à un Tissue Tek Vip (Sakura, Bayer) puis coupés au microtome, et les coupes colorées à l'hématoxyline éosine. Des colorations Alizarin-Red ont en outre été réalisées sur certaines coupes musculaires des cas n<sup>os</sup> 2, 3, 7, 10, 11, 13 et 14, ainsi que des colorations à l'acide periodique de Schiff sur trois coupes musculaires des cas n<sup>os</sup> 7 et 11.

#### **Recherches virologiques**

Une recherche de Picornavirus a été effectuée sur les sérums prélevés sur

les cas n<sup>os</sup> 2, 3 et 11, ainsi que sur les sérums prélevés au moment de l'atteinte chez 4 poneys pâturant sur les mêmes prés et un poney pâturant sur des prés voisins à ceux où pâturait le cas n<sup>o</sup> 11. Un titrage d'anticorps, une séroneutralisation, une isolation virale après recherche d'effets cytopathogènes sur culture cellulaire et une recherche antigénique par réaction de polymérisation en chaîne (RT-PCR) ont été réalisés.

#### **Recherches bactériologiques**

Des comptages de bactéries anaérobies ont été effectués à partir du contenu duodénal ou jéjunal des cas n<sup>os</sup> 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13 et 14. Pour ce faire, 100 µl de contenu intestinal prélevé stérilement ont été dilués de 10 en 10 fois dans un milieu de culture anaérobie. Cinquante µl des dilutions respectives de 10<sup>-3</sup> à 10<sup>-6</sup> ont ensuite étéensemencées par ensemencement spirale sur gélose anaérobie Schaedler et incubées à 37°C pendant 12 à 24 heures. Le dénombrement de colonies ayant poussé par boîte de chaque dilution a permis d'estimer le nombre de CFU (unités formant colonies) par ml de matières fécales. Des frottis ont été réalisés à partir de la muqueuse gastrique des cas n<sup>os</sup> 5, 8, 10 et 14, et à partir de la muqueuse intestinale du cas n<sup>o</sup> 8. Ils ont été colorés au Gram et au Ziehl pour être examinés au microscope. Une culture aérobie à partir du sang du cœur a été réalisée sur le cas n<sup>o</sup> 11. Du sang prélevé stérilement au niveau du cœur a été ensemencé sans dilution préalable sur milieu gélosé au sang (Columbia Agar, 5% sheep blood, B. Dickinson).

#### **Recherches toxicologiques**

Une recherche de monensin par enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) et par spectrométrie de masse Maldi-tof a été effectuée sur des extraits de tissus musculaires, hépatiques et rénaux des cas n<sup>os</sup> 10 et 11, ainsi que sur un extrait de rein dopé contenant une concentration correspondant à la LD<sub>50</sub> (2 mg/kg) de monensin en tant que témoin positif. La technique d'extraction utilisée a été adaptée selon celle décrite par Crooks et collaborateurs (1997).

Une recherche d'effet cytotoxique *in vitro* a été réalisée à partir des sérums prélevés sur les cas n<sup>os</sup> 2, 3 et 11, des sérums de 5 cas confirmés de MA en

provenance de l'Université de Zurich (Suisse) et du sérum d'un cheval témoin, sur des cultures cellulaires «Véro» et sur des cultures de myocytes équins réalisées à partir d'une biopsie musculaire scapulaire d'un cheval sain (d'après Baque *et al.*, 1998). Pour ce faire, le milieu de conservation des cellules *dubelco modified eagle medium* (DMEM) a été additionné de 10% du sérum à tester, de 5% de sérum fœtal bovin (FBS) et de 100 UI/ml de pénicilline, et la durée d'exposition au sérum a été de 24 heures. L'évaluation de l'effet cytotoxique s'est basé sur trois critères : un comptage des cellules viables par la méthode du Tryptan blue uptake, la recherche d'apparition d'effets cytopathogènes par étude de la morphologie, ainsi que la mesure de l'activité mitochondriale par la réduction du MTT (3-(4,5-dimethyl-2-thiazyl)-2,5 diphenyl-2H tetrazolium bromide).

#### **Analyses botaniques et mycologiques d'échantillons obtenus sur les prés**

Des échantillons d'herbe, de feuilles, de plantes et de terre ont été récoltés le 27/11/00 dans les prés où pâturaient les cas n<sup>os</sup> 1, 2 et 3 au moment de leur atteinte. Ces échantillons ont été analysés au sein d'un laboratoire de mycologie pour examen en microscopie directe des colonies et des spores, ainsi que pour typage et comptage des spores récupérées dans les eaux de lavage des échantillons.

Des tests de toxicité aiguë d'extraits d'algues, d'extraits de trois érables parasités par *Retisna serinum* et de deux érables témoins, d'extraits d'un *Agrostis* sp. parasité par un ergot et d'extraits d'un saule ont été réalisés au sein d'un autre laboratoire sur le cladocère planctonique d'eau douce *Daphnia magna* dans le cadre d'une recherche qualitative de champignons endophytes actifs. La méthodologie générale suivie correspond à celle détaillée dans la directive de l'OCDE (*OCDE guide-line 202, part 1. Daphnia sp., acute immobilisation test*).

Enfin, des botanistes se sont rendus sur les prés des cas n<sup>os</sup> 8, 13 et 14 le lendemain de la mort de ces derniers pour un recensement de la flore.

## RÉSULTATS

### 1. Anamnèse

#### Chevaux

Tous les chevaux, à l'exception d'un (n° 4) qui était au pré la journée et rentré la nuit, vivaient au pré en permanence. Tous étaient au pré au moment de l'apparition des signes cliniques, sauf un (n° 14) qui avait été rentré au box la veille. Aucun n'avait été soumis à un exercice dans les jours précédant l'apparition des symptômes. Un groupe de trois (nos 1, 2 et 3) et deux groupes de deux cas (nos 10 et 11, nos 13 et 14) pâturaient ensemble lors de l'atteinte du premier de chaque groupe (respectivement cas nos 1, 10 et 13). Par mesure préventive, le cas n° 11 avait alors été changé de pré, et le cas n° 14 rentré au box. Chez chacun de ces deux cas, les signes cliniques se sont déclarés le lendemain. La plupart des animaux se nourrissaient exclusivement d'herbe, 4 cas (nos 4, 6, 7 et 9) recevaient cependant un complément de foin et deux autres (nos 13 et 14) un complément de foin et d'avoine. Leur état d'embonpoint allait de bon à très bon, excepté un cas qui était cachectique (n° 12).

#### Environnement

Les principales caractéristiques des prés où séjournaient les chevaux au moment de l'apparition de la pathologie sont repris dans le tableau II. Tous les prés incriminés se trouvaient dans le Sud de la Belgique, dans les provinces de Liège et de Luxembourg.

Dans cinq cas (nos 6, 8, 11, 12 et 13), d'autres équidés présents sur les mêmes prés que les victimes n'ont

présenté aucun symptôme. Les chevaux atteints ne pâturaient pas sur les mêmes prés que des animaux d'autres espèces, sauf deux cas (nos 4 et 8) qui pâturaient respectivement en compagnie d'oies et d'un âne.

#### Données météorologiques

De façon subjective, la plupart des cas a semblé se déclarer à la suite de nuits particulièrement fraîches sans toutefois de gel important, lorsque de la rosée ou du givre étaient présents le matin sur les prés. Les trois derniers cas (nos 12, 13 et 14) se sont déclarés par temps de neige. Une analyse des rapports mensuels de l'Institut royal de météorologie (IRM), non détaillée dans cet article en raison de l'absence de données précises à proximité directe des lieux des atteintes, a révélé que le mois de novembre 2000, mois pendant lequel la majorité des cas se sont déclarés, avait été chaud et particulièrement humide, que la pression atmosphérique avait été spectaculairement basse et que les vents avaient été violents par rapport aux normes saisonnières. L'analyse des relevés de l'IRM effectués en avril 2001, date de l'atteinte de deux des cas de cette étude, soulignait également un niveau de précipitations supérieur aux normes saisonnières, mais par contre des températures inférieures aux normes. Des courbes de températures minimales ont été réalisées sur les 30 jours précédant la déclaration de chaque cas, mais n'ont pas permis la définition de caractéristiques météorologiques particulières (Vandiepenbeeck, communication personnelle).

#### Signes et examens cliniques

Trois cas (nos 2, 3 et 4) ont été réceptionnés vivants au Service de Médecine Interne des Grands Animaux de la Faculté de Liège, et un cas (n° 7) a été examiné sur place avant sa mort par les membres de ce service. Les autres anamnèses émanent des observations des vétérinaires traitants.

L'anamnèse du cas n° 5 est inconnue. Parmi les 13 autres cas, 8 ont été retrouvés en décubitus au pré et présentaient des difficultés pour se relever (cas nos 4, 7, 8, 11, 13) ou en étaient incapables (cas nos 9, 10, 12). Trois cas (nos 1, 2, 3, 13) ont d'abord présenté de l'abattement et une baisse d'appétit, puis, après quelques heures, ont commencé à présenter des phases de décubitus, d'abord sternal puis latéral. Enfin, deux cas (nos 6 et 14) ont été trouvés debout mais immobiles et refusant tout mouvement. Un cas (n° 13) présentait des fasciculations musculaires au niveau des muscles de l'épaule et de la cuisse. Aucun ne présentait de fermeté anormale à la palpation. Le psychisme des chevaux était selon les cas normal (n=5) ou légèrement déprimé (n=4), de même que l'appétit était selon les cas normal (n=4) ou diminué à absent (n=3). Deux cas (nos 6 et 12) mangeaient même encore en décubitus latéral. Trois cas de dysphagie avec jetage alimentaire (nos 1, 2 et 3) et un cas d'obstruction oesophagienne (n° 4) ont été notés. Aucun cas n'a présenté d'hyperthermie franche ( $t_r$  max. : 38,4°C), un cas (n° 1) présentait même de l'hypothermie ( $t_r$  : 36,0°C). Un ralentissement du transit digestif, reflété par l'absence de bruits digestifs ou l'émission de petits crottins secs et coiffés de mucus, a été remarqué chez trois cas (nos 2, 3 et 13), tandis que l'émission d'urine brunâtre a été remarquée chez sept cas (nos 1, 3, 4, 6, 7, 8, 13). Sur deux de ces derniers (nos 3 et 4), un examen transrectal a été réalisé et a révélé une distension de la vessie. De la polypnée ou de la dyspnée a été remarquée sur 6 cas (nos 2, 3, 4, 7, 8, 13), de même que de la tachycardie (nos 2, 3, 4, 7, 8, 12). Deux cas (nos 2 et 12) ont en outre présenté une arythmie cardiaque, et trois cas (nos 2, 4 et 6) ont présenté un souffle cardiaque. En phase terminale, qui dans tous les cas aboutissait à du décubitus latéral, cinq cas (nos 2, 3, 4, 7, 13) présentaient des signes de choc (tachycar-

Tableau II : caractéristiques principales des prés incriminés  
Aucun élément concernant le pré où pâturait le cas n° 5 n'a été fourni

Cas n°	Qualité de l'herbe	En pente	Versant de la vallée	Bordé par un cours d'eau	Bordé par des arbres	Humidité importante	Présence d'un abri
1, 2, et 3	Assez pauvre	Oui	Sud	Oui	Oui	Oui	Non
4	Assez pauvre	Oui		Oui	Oui	Oui	Non
6				Non	Non	Oui	
7	Assez pauvre	Oui		Non	Oui	Oui	Oui
8	Assez pauvre	Oui		Oui	Oui	Oui	
9						Oui	
10 et 11	Regains	Oui	Sud	Oui	Oui	Oui	Non
12	Très pauvre	Oui	Nord	Non	Non	Oui + neige	Non
13 et 14	Herbe jeune 5cm	Oui	Sud	Oui	Oui	Oui + neige	Non

Tableau III : valeurs des paramètres hématologiques et acido-basiques mesurés chez 5 cas atteints de MA décrits dans cette étude

die, ralentissement du temps de remplissage capillaire, congestion, déshydratation...), trois (nos 2, 4 et 7) une sudation abondante, et trois (nos 2, 7 et 13) présentaient des phases de contractions tonico-cloniques des membres. D'un point de vue thérapeutique, trois cas (nos 2, 3 et 13) ont été placés sous perfusion, six cas (nos 2, 3, 4, 6, 13, 14) ont reçu des anti-inflammatoires non stéroïdiens et un cas (n° 2) a reçu des anti-inflammatoires stéroïdiens, quatre cas (nos 2, 3, 13 et 14) ont reçu des antibiotiques à large spectre, trois cas (nos 2, 3 et 6) ont reçu un stimulant du métabolisme (Catosal®, Bayer), quatre cas (nos 2, 3, 13 et 14) ont reçu un complexe de vitamine E-sélénium, un cas (n° 13) a reçu des diurétiques et enfin un cas (n° 2) a reçu du diazepam et du dantrolène sodique. Tous les cas sont morts malgré les traitements mis en place, sept (nos 1, 6, 7, 8, 9, 11 et 14) en moins de 24 heures, deux (nos 3 et 13) en 24 à 48 heures, et trois (nos 2, 4 et 10) ont été euthanasiés en phase terminale, moins de 48 heures après l'apparition des signes cliniques.

## 2. Hématologie et biochimie sanguine

Dans chaque cas où elle a été réalisée, l'hématologie montrait principalement, une augmentation de la concentration en globules rouges et en hémoglobine (tableau III), tandis que les modifications les plus importantes et les plus constantes des paramètres biochimiques étaient une augmentation drastique des enzymes musculaires et, dans une moindre mesure, hépatiques (tableau IV). Le tableau V reprend les valeurs sanguines de l'activité des CPK mesurée sur un poney sain ayant séjourné sur un pré voisin au cas n° 11, et sur 4 poneys et un âne sains ayant séjourné sur les mêmes prés que les cas nos 8 et 11 au moment où ces derniers ont présenté des signes de MA. Chez tous ces animaux sains, les valeurs de l'activité sérique des CPK étaient supérieures aux normes.

Le tableau VI reprend les valeurs des électrophorèses des protéines sériques et des iso-LDH réalisées sur le cas n° 7. L'électrophorèse des iso-LDH montrait une augmentation très importante de la fraction 5 (musculaire squelettique), et dans une moindre mesure, de la fraction 1 (myocardique).

Paramètre	Valeurs de référence	Cas n° 2	Cas n° 3	Cas n° 7	Cas n° 11	Cas n° 13
<b>Globules rouges (10<sup>12</sup>/L)</b>	5.5 - 9.5	11.4	11.0	15.1	12.6	12.0
<b>Hémoglobine (g/dl)</b>	8 - 14	14.3	15.6	25.5	17.3	16.6
<b>Hématocrite (L/L)</b>	0.24-0.44	0.39	0.43	0.65	0.47	0.48
<b>MCV (fl)</b>	34 - 58	34.5	36.6	43.4	37.7	40.1
<b>MCH (pg)</b>	12 - 19	12.5	14.2	16.9	13.7	13.8
<b>MCHC (%)</b>	31 - 37	36.3	36.7	39.0	36.4	34.5
<b>Globules blancs (10<sup>9</sup>/L)</b>	6 - 12	6.8	4.0	14.5	8.6	6.0
<b>Plaquettes (10<sup>9</sup>/L)</b>	100 - 350	360.0	370.0	627.0	288.0	220.0
<b>Lymphocytes (10<sup>9</sup>/L)</b>	1.3 - 4.25	1.77	1.43	1.36	2.25	1.40
<b>Monocytes (10<sup>9</sup>/L)</b>	0.17-0.85	0.07	0.05	0.05	0.16	0.16
<b>Neutrophiles (10<sup>9</sup>/L)</b>	3 - 6	4.9	2.5	13.0	6.0	4.4
<b>Dont «band» (%)</b>	0 - 4			25		
<b>Eosinophiles (10<sup>9</sup>/L)</b>	0.16 - 1	0.05	0.00	0.00	0.11	0.00
<b>Basophiles (10<sup>9</sup>/L)</b>	0.0 - 0.3	0.02	0.03	0.00	0.10	0.04
<b>pH</b>	7.34-7.44		7.33			
<b>BE (mmol/L)</b>	-2.5 - 2.5		-6.9			
<b>HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	24 - 30		17.7			

Tableau IV : valeurs des paramètres biochimiques mesurés chez 6 cas atteints de MA décrits dans cette étude

Paramètre	Valeurs de référence	Cas n° 2	Cas n° 3	Cas n° 7	Cas n° 11	Cas n° 12	Cas n° 13
<b>Protéines totales (g/L)</b>	57-69	75	60	60			
<b>Urée (mmol/L)</b>	3.3-8.3	5.7	16.5	18.3	12.2	9.5	12.0
<b>Créatinine (µmol/L)</b>	44-176	82.0	270.0	355.0	164.0		>smd
<b>Bilirubine conjuguée (mg/L)</b>	0.0-4.0			0.0			
<b>Bilirubine totale (mg/L)</b>	2.0-50.0			48.5			
<b>CPK (UI/L)</b>	50-200	120 700	>smd	1 853 000	632 000	1 506	>smd
<b>LDH (UI/L)</b>	100-400	109 100	112 275	105 500	27 800		26 442
<b>AST (UI/L)</b>	200-400			44 750	11 200	526	9 454
<b>Phosphatases alcalines (UI/L)</b>	143-395		1415	1500			
<b>Gamma-GT (UI/L)</b>	5-22		40				88
<b>SDH (UI/L)</b>	<10		110	20			
<b>GSH-pxe (U/gHb)</b>	200-400			138			
<b>GSH-pxp (U/ml)</b>	>500			1947			
<b>Na<sup>+</sup> (mmol/L)</b>	130-145		129.0	128.5	132.2		
<b>K<sup>+</sup> (mmol/L)</b>	3.0-4.7		3.80	8.15	7.20		
<b>Cl<sup>-</sup> (mmol/L)</b>	95-110		90	95	101		
<b>Ca<sup>++</sup> (mmol/L)</b>	2.50-3.40			1.31	1.46		
<b>Zn (µmol/L)</b>	9.2-14.8			39.7			
<b>Cu (µmol/L)</b>	14.5-20.1			11.4			
<b>Mg (mmol/L)</b>	0.7-1.0			1.1			
<b>Phosphates (mmol/L)</b>	0.97-2.26			2.81			
<b>Vitamine E (mg/L)</b>	1.67-9.50				2.70		
<b>Myoglobine (µg/L)</b>	<100					136	

>smd : valeur supérieure au seuil maximal de détection (>3 000 000 pour les CPK, >400 pour la créatinine)  
Toutes les valeurs d'activités enzymatiques sont données en UI/L à 37.0°C

**Tableau V** : valeurs de l'activité sérique des CPK mesurées sur 7 équidés sains vivant à proximité directe de 2 des cas de MA de cette étude au moment de l'atteinte de ces derniers

	Valeurs de référence	15	16	17	18	19	20	21
<b>CPK (UI/L)</b>	50 - 200	913	505	2240	1088	777	5420	3720

15 : Hongre Fjord de 9 ans  
 16 : Jument Fjord de 2.5 ans  
 17 : Jument Fjord de 5 ans  
 18 : Jument Fjord de 2.5 ans  
 19 : Jument Fjord de 2.5 ans  
 20 : Jument Haflinger de 5 ans  
 21 : Ane de 5 ans

Les animaux 15 à 18 pâturaient avec le cas n° 11 au moment de l'atteinte de ce dernier (moment du prélèvement)  
 La jument 19 pâturait sur un pré voisin du cas n° 11 au moment de l'atteinte de ce dernier (moment du prélèvement)  
 Les animaux 15 à 19 avaient en outre pâture plus de trois semaines avant le prélèvement, sur les prés où ont été atteints les cas n°s 1, 2 et 3  
 Les animaux 20 et 21 pâturaient avec le cas n° 8 au moment de l'atteinte de ce dernier (moment du prélèvement)

**Tableau VI** : valeurs de l'électrophorèse des protéines sériques et des iso-LDH du cas n° 7 de MA décrit dans cette étude

	Protéines totales (g/L)	Albuminémie en % (g/L)	Alpha-globulines en % (g/L)	Bêta-globulines en % (g/L)	Gamma-globulines en % (g/L)
Valeurs de référence	57-69	40-50 (24.4-32)	14-19 (9-12.5)	18.5-23 (12-14)	15-22 (9-16)
Cas n° 7	60	46.9 (28.14)	20.6 (12.36)	23.6 (14.16)	8.9 (5.34)

	LDH totales (UI/L)	LDH 1 (%)	LDH 2 (%)	LDH 3 (%)	LDH 4 (%)	LDH 5 (%)
Valeurs de référence	100-400	19.1±3.8	26.1±2.9	36.3±3.7	14.8±3.2	3.6±2.5
Cas n° 7	105 500	28.8	23.5	17.7	7.2	22.8

### 3. Analyses d'urine

Les valeurs de la myoglobulinurie obtenue sur les cas n°s 2, 3 et 7 étaient respectivement de 363, 404 et 268 µg/L, la valeur normale devant être inférieure à 100 µg/L.

### 4. Autopsies

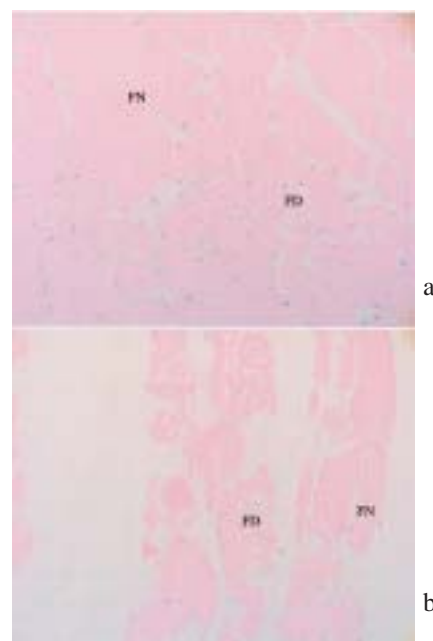
A l'examen nécropsique, quatre cas (n°s 5, 7, 10 et 11) présentaient un aspect congestif généralisé. Aucun animal ne présentait de lésion musculaire squelettique macroscopique. Dix cas (n°s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12) présentaient un aspect bicolore du myocarde plus ou moins marqué, trois (cas n°s 3, 4 et 6) présentaient un hydropéricarde et un cas (n° 8) présentait une cardiomyopathie hypertrophique du ventricule gauche. Tous présentaient de la congestion et de l'œdème pulmonaires, deux (cas n°s 5 et 6) présentaient en outre des petits

foyers d'hémorragie pulmonaire. Un cas (n° 4) présentait une obstruction de l'œsophage. Huit cas (n°s 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 et 14) présentaient de la gastrite, ulcérate dans 4 cas (n°s 2, 3, 5 et 14). Dans un cas (n° 7), le contenu gastrique était séro-hémorragique sans évidence de lésion de la muqueuse. Deux cas (n°s 2 et 7) présentaient de la duodénite hémorragique, cinq cas (n°s 1, 4, 6, 12 et 13) de la jéjunite congestive, séreuse ou muco-hémorragique. Deux cas (n°s 2 et 12) présentaient de la typhlite ulcérate, dont l'un (n° 12) était fortement parasité par des anoplocéphales. Ce dernier était en outre le seul à présenter de la cachexie humide et de l'hydrocéphalie interne. Quatre cas (n°s 1, 3, 4 et 8) présentaient de la dégénérescence graisseuse hépatique. Aucune lésion rénale macroscopique majeure n'a été mise en évidence, des urines surcolorées ont pu être obser-

vées dans la vessie de 5 cas (n°s 3, 5, 7, 11 et 13). Enfin, un cas (n° 1) présentait des zones de péritonite entre le foie et le diaphragme et de pleurésie au niveau du péricarde.

### 5. Examens histopathologiques

L'examen des coupes musculaires squelettiques a révélé dans tous les cas la présence de dégénérescence sévère, voire de nécrose multifocale, de certains muscles, sans évidence de réaction inflammatoire si ce n'est quelques cellules de type subaigu dans 4 cas (n°s 2, 3, 7 et 10). Les cellules atteintes, disséminées parmi les cellules saines, perdaient leur striation et prenaient un aspect granulaire et fragmenté (cfr. figures 2 et 3). Les muscles atteints de façon constante et sévère étaient le diaphragme et les muscles intercostaux, mais d'autres comme les sous-épineux et les sous-scapulaires présentaient des lésions très importantes chez les 5 et 4 cas respectivement où ils avaient été prélevés. Les muscles masséters, brachio-céphaliques et sterno-céphaliques étaient atteints de façon assez constante (respectivement 5 fois sur 6, 7 fois sur 9 et 3 fois sur 4), mais



**Figure 2** : aspect histologique des fibres musculaires squelettiques de chevaux atteints de myoglobulinurie atypique en coupe transversale  
 (a) Coupe de muscle sous-épineux du cas n° 14 au grossissement 100X  
 (b) Coupe de muscle intercostal du cas n° 13 au grossissement 100X  
 FN : fibre d'aspect histologique normal  
 FD : fibre dégénérée

plus modérément. Les ilio-spinaux, les quadriceps fémoraux ainsi que les semi-tendineux et semi-membraneux ont été atteints de façon très inconsistante, tantôt largement dégénérés et tantôt épargnés. La langue et les psoas apparaissaient peu atteints. Enfin, la présence de sarcocystes a été détectée dans des coupes musculaires de deux poneys provenant du même élevage.

L'examen des coupes pulmonaires a confirmé la présence de congestion et d'œdème (cfr. figure 4), ainsi que la présence dans 4 cas (nos 5, 6, 7 et 8) de foyers hémorragiques. Des cylindres rénaux ont été observés chez 8 cas (nos 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11 et 12) (figure 5). Quelques autres lésions ont encore été observées occasionnellement : des vacuoles lipidiques hépatocytaires dans 2 cas (nos 4 et 8), des « hypercontraction bands » au niveau de la musculature lisse de l'estomac dans un cas (n° 5) et de l'intestin grêle dans un autre (cas n° 2), de l'érosion de la muqueuse gastrique sans évidence de réaction inflammatoire et des hémorragies diffuses au niveau du myocarde chez un cas (n° 2). La dégénérescence de quelques fibres myocardiques a été observée dans un

cas (n° 7), et des foyers d'hémorragies sous-méningées dans 2 cas (nos 2 et 5). Les prélèvements réalisés sur un cas (n° 11) au niveau du système nerveux sympathique n'ont pu être interprétés pour cause d'histolyse.

Aucune coupe n'a retenu la coloration ni à l'Alizarin-Red, ni à l'acide périodique de Schiff.

## 6. Recherches virologiques

Ni la présence, ni l'évidence d'un contact récent avec le *Picornavirus* n'ont pu être mis en évidence.

## 7. Recherches bactériologiques

Les recherches de bactéries anaérobies dans les contenus intestinaux se sont révélées significatives d'une entérotoxémie à *Clostridium perfringens* chez 3 cas (nos 7, 8 et 13). Sur base des considérations d'usage dans l'espèce bovine, les résultats sont considérés significatifs d'entérotoxémie à *Cl. perfringens* au-delà de  $10^7$  CFU/ml de matières fécales. Chez l'un de ces cas (n° 13), plus de  $10^9$  CFU/ml de *Cl. fallax* ont en outre été mis en évidence.

Les frottis de muqueuse gastrique ont révélé la présence de *Cl. perfringens* dans 2 cas (nos 8 et 14), de *Cl. septicum* dans 2 cas (nos 5 et 14), de *Cl. sordelli* dans 1 cas (n° 5) et de *Bacillus* dans 1 cas (n° 14) également. Divers coques, levures, bâtonnets et spores ont occasionnellement été observés.

Le frottis de muqueuse intestinale réalisé sur le cas n° 8 a révélé la pré-

sence de nombreux *Cl. perfringens* et de quelques *Cl. septicum*.

La culture réalisée à partir de sang du cœur du cas n° 11 s'est révélée négative.

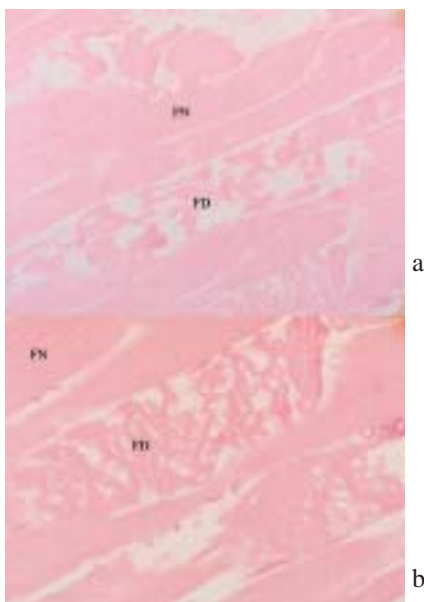
## 8. Recherches toxicologiques

Les recherches de monensin par ELISA se sont avérées négatives, et aucun pic correspondant à celui de cette molécule ( $692,21 \pm 1$  m/z) n'a été détecté par spectrométrie de masse dans les échantillons testés. La recherche d'effets cytotoxiques *in vitro* s'est avérée négative sur tous les sérums testés : aucune modification morphologique ou fonctionnelle n'a été observée ni chez les cellules « véro » ni chez les myocytes équins en culture.

## 9. Analyses botaniques et mycologiques d'échantillons obtenus sur les prés

En microscopie directe, des colonies et des spores de *Mastigosporium* ont été observées en quantité non négligeable sur dactyle, ainsi que de la rouille (*Puccinia coronata*) sur ray-grass anglais, mais ces champignons sont courants à cette période de l'année et aucun pouvoir pathogène ne leur est connu. Par contre, *Stachybotris* et *Neotyphodium spp.*, deux champignons potentiellement pathogènes, n'ont pas été identifiés.

A l'observation au microscope des spores récupérées dans les eaux de lavage des échantillons, une large gamme de spores de champignons



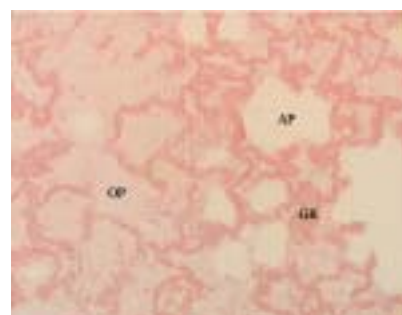
**Figure 3 :** aspect histologique des fibres musculaires squelettiques de chevaux atteints de myoglobinurie atypique en coupe longitudinale

(a) Coupe de muscle sterno-céphalique du cas n° 10 au grossissement 100X

(b) Coupe de muscle sterno-céphalique du cas n° 10 au grossissement 200X

FN : fibre d'aspect histologique normal

FD : fibre dégénérée



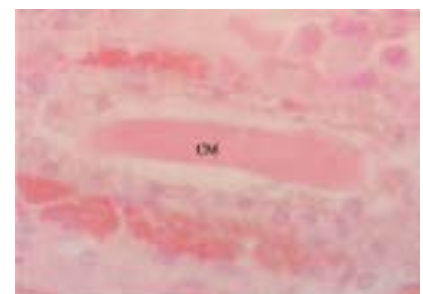
**Figure 4 :** congestion et œdème pulmonaires chez un cheval atteint de myoglobinurie atypique

Coupe de poumon du cas n° 8 au grossissement 100X

AP : alvéole pulmonaire normale, remplie d'air

OP : alvéole pulmonaire remplie d'œdème

GR : congestion pulmonaire (accumulation de globules rouges dans le tissu interstitiel)



**Figure 5 :** cylindre de myoglobine dans un tubule rénal de cheval atteint de myoglobinurie atypique

Coupe de rein du cas n° 8 au grossissement 400X

CM : cylindre de myoglobine

(*Fusarium*, *Mastigosporium*, *Puccinia*, *Epicoccum*, gastéromycètes...) a été observée.

Les tests de toxicité sur daphnies ont révélé que seul l'extrait obtenu à partir de feuilles de saule provoquait un effet sur la mobilité et, dans une moindre mesure, sur la survie des daphnies. Cet extrait présentait une forte coloration rouge et était particulièrement chargé en particules. Il a également été constaté que 10 à 20% des daphnies exposées à l'extrait d'*Agrostis* sp. parasité par un ergot, bien que ne présentant aucune perturbation au niveau de la survie ou de la mobilité, étaient partiellement couvertes par des organismes épi-zoïques (bactéries, algues ou fungi).

## DISCUSSION

De façon générale, les examens réalisés sur les 14 cas de cette étude sont incomplets. En effet, tous les paramètres n'ont pas été évalués sur chaque cas, et de ce fait des données qui auraient pu s'avérer très intéressantes sont manquantes et empêchent de corroborer certaines hypothèses. Si de nouveaux cas se présentaient à l'avenir, il serait important de recueillir les informations les concernant de façon systématique et complète.

➔ D'un point de vue **épidémiologique**, 9 des 14 cas étaient âgés de 2 ans ou moins, ce qui ne coïncide pas avec les cas rapportés en Angleterre par Whitwell et collaborateurs (1988), ni avec ceux rapportés en Allemagne (Brandt *et al.*, 1997), mais bien avec ceux rapportés en Grande-Bretagne en 1984-1985 (anonyme, 1985; Hosie *et al.*, 1986), où les jeunes animaux avaient été majoritairement atteints. Il est cependant possible que cette apparente prédisposition des jeunes animaux ne soit qu'un reflet statistique de la population équine au pré à cette période de l'année dans les régions concernées.

Tous les rapports de la littérature faisaient état d'animaux en bon état d'embonpoint, se nourrissant principalement d'herbe et ne fournissant aucun travail, ou un travail léger pour 2 cas décrits par Hosie et collaborateurs (1986). Tous étaient au pré lors de l'apparition des signes cliniques, sauf un cas qui était à l'écurie depuis 24h (Hosie *et al.*, 1986). Ces observations concordent avec les anamnèses

des 14 cas de cette étude, si ce n'est qu'un cas était cachectique.

Une majorité de pur-sang avaient été atteints dans les cas de MA rapportés en Grande-Bretagne (anonyme, 1985; Hosie *et al.*, 1986; Whitwell *et al.*, 1988), tandis que Brandt et collaborateurs (1997) n'avaient pas observé de prédilection de race. Dans notre série, la moitié des cas étaient des poneys de race rustique (Fjord et Haflinger). De nouveau, cela peut n'être qu'un reflet statistique de la population d'équidés au pré à cette période dans la région atteinte.

Dix des 14 cas de notre étude étaient de sexe femelle, ce qui pourrait suggérer une prédisposition liée au sexe. Une telle prédisposition n'a pas été rapportée dans la littérature, bien que les 4 cas décrits par Whitwell et collaborateurs (1988) étaient de sexe femelle, et que 8 des 12 cas décrits par Hosie et collaborateurs (1986) étaient également de sexe femelle. Les jeunes chevaux de sexe femelle en bon état d'embonpoint ont par ailleurs été reconnus plus susceptibles à la rhabdomyolyse récurrente induite par l'exercice (MacLeay *et al.*, 1999).

Dans toutes les séries de cas rapportées dans la littérature, des conditions climatiques défavorables comme des tempêtes, de la pluie ou une chute marquée de la température au sol dans les 24 à 48 h précédant les atteintes ont été décrites. De plus, la majorité des cas rapportés se sont manifestés en automne dans des zones géographiques circonscrites. Ces éléments suggèrent une association entre la pathologie et des conditions climatiques locales particulières. D'après les données disponibles pour cette étude, le seul élément objectif et constant à tous les cas a été un taux d'humidité très élevé. Une étude plus approfondie basée sur des données récoltées sur les lieux-mêmes des atteintes serait nécessaire pour pouvoir tirer des conclusions quant à l'éventuelle intervention de facteurs climatiques dans la pathogénie de la MA.

La présence d'arbres aux alentours ou dans les prés incriminés a été rapportée dans notre étude comme dans d'autres (Whitwell *et al.*, 1988; Brandt *et al.*, 1997). Parmi les arbres cités par Brandt et collaborateurs (1997), on peut mentionner le chêne, l'érable, le platane, le bouleau ou

certaines conifères, mais aucun arbre ne s'est révélé commun à toutes les atteintes.

Dans notre étude comme dans chaque série de cas de MA rapportée dans la littérature, plusieurs chevaux pâturant sur un même pré ont été atteints dans un intervalle de temps réduit, moins de deux jours dans la majorité des cas, suggérant un mode d'exposition très local au(x) facteur(s) étiologique(s).

Une constatation intéressante de notre étude est la mise en évidence d'un taux d'activité sérique des CPK anormalement élevé chez des chevaux cliniquement sains et pâturant ou ayant pâturé dans un délai allant jusqu'à plus de trois semaines dans une prairie commune à celle des cas de MA. Ces élévations étaient cependant nettement plus modérées que celles observées chez la majorité des individus présentant des symptômes cliniques. Cette constatation suggère l'existence d'atteintes subcliniques de MA. Quelques auteurs avaient déjà mesuré l'activité sérique des CPK sur des chevaux sains en contact avec des chevaux atteints de MA sans qu'ils n'en démontrent d'augmentation (anonyme, 1985; Whitwell *et al.*, 1988). Différentes hypothèses peuvent être avancées pour l'expliquer : un effet dose de l'éventuelle substance ingérée, une susceptibilité individuelle variable, ou encore des prises de sang réalisées en dehors des délais du pic sérique d'activité enzymatique.

➔ D'un point de vue **clinique**, les signes de MA sont constants aussi bien dans la littérature que dans la série décrite dans notre étude. Ces signes sont ceux d'une rhabdomyolyse aiguë excepté que dans les cas de MA, aucune fermeté anormale des masses musculaires n'est constatée à la palpation, et que l'issue de la pathologie est rapidement fatale. Outre les signes typiques de rhabdomyolyse, certains cas décrits dans la littérature et tous les cas décrits dans notre étude ont présenté de la polypnée ou de la dyspnée, manifestation clinique probable de la douleur ainsi que des lésions pulmonaires et musculaires (diaphragme, muscles intercostaux) constatées *post mortem*. Certains cas de notre étude ont également présenté un souffle ou une arythmie cardiaque, comme cela avait été décrit par Brandt et collaborateurs



(1997). Ces signes cliniques pourraient être compatibles avec par exemple une forme cardiaque de myopathie nutritionnelle ou encore une intoxication aiguë aux ionophores. Enfin, quelques cas de MA présentant une obstruction oesophagienne ou de la dysphagie ont été rencontrés dans cette étude et celle décrite par Brandt et collaborateurs (1997). Elles peuvent s'expliquer par une atteinte des muscles concernés (œsophage, langue ou pharynx) comme lors de dysphagie associée à la myopathie nutritionnelle (Dodds, 1982), ou par l'hypocalcémie (Valberg et Hodgson, 1996).

➔ D'un point de vue **biochimique**, tous les cas de MA rapportés dans la littérature et dans notre étude montrent une augmentation spectaculaire de l'activité sérique des CPK, LDH et AST. Tous montrent aussi de la myoglobulinurie et une augmentation variable de l'urémie et de la créatininémie, tandis que la majorité des cas présente une hypocalcémie importante en stade terminal. Cette hypocalcémie pourrait être due à une insuffisance rénale aiguë au même titre que l'augmentation de l'urémie et de la créatininémie, ou à un influx massif du calcium dans les cellules musculaires suite à de graves perturbations de la régulation de ses mouvements transmembranaires (Hodgson, 1993). Cependant, les colorations effectuées n'ont pas mis en évidence d'accumulation anormale de calcium dans les cellules musculaires, ce qui pourrait s'expliquer par le caractère préalable de l'hypocalcémie et l'absence d'influx, mais aussi par une dégénérescence mitochondriale précoce (Hulland, 1985 ; Thornell *et al.*, 1992). Selon Hosie et collaborateurs (1986), les valeurs moyennes des dosages de calcémie et de CPK du groupe des survivants étaient significativement différentes de celles du groupe des cas dont l'issue a été fatale, ce qui pourrait leur conférer une valeur pronostique. L'hyperkaliémie sévère rencontrée dans notre étude sur deux des trois cas évalués pour ce paramètre n'a pas été décrite dans l'étude de Brandt et collaborateurs (1997), mais pourrait s'expliquer par de la nécrose musculaire massive. Il est intéressant de signaler que sur le seul cas où elles ont été dosées dans notre étude, la zincémie était très élevée et la cuprémie basse en l'absence d'hémolyse.

Ces paramètres pourraient intervenir dans une pathogénie impliquant les mêmes mécanismes que la myopathie nutritionnelle (Hulland, 1985).

Des dosages sériques de la vitamine E, du statut sélénique et/ou de l'activité de la glutathion peroxydase avaient déjà été réalisés sur des cas de MA (Hosie *et al.*, 1986 ; Whitwell *et al.*, 1988 ; Brandt *et al.*, 1997). Les valeurs variaient selon les cas de faibles à normales, et aucune conclusion n'a pu être tirée de ces données. L'administration d'un complexe vitamine E-Se n'avait cependant pas eu d'effet préventif chez un cas rapporté (anonyme, 1985), ni d'effet curatif dans de nombreux autres cas de la littérature et de notre étude, et le seul dosage de vitamine E sérique effectué sur l'un de nos cas s'est révélé normal. Cependant, l'activité de la glutathion peroxydase érythrocytaire, indicateur du statut sélénique au moment de l'érythro-poïèse, était faible sur un autre de nos cas, tandis que chez ce même cas, l'activité de la glutathion peroxydase plasmatique, indicateur du statut sélénique au moment de la prise de sang, était normale. Aucune conclusion n'a pu être tirée de ces données, d'autant que selon Hulland (1985), les taux sanguins de vitamine E et de sélénium chez des poulains souffrant de myopathie nutritionnelle ne sont de plus pas toujours inférieurs à ceux de poulains sains. Il se pourrait aussi qu'un taux légèrement déficient de vitamine E et/ou de sélénium soit un facteur favorisant de la MA, sans pour autant qu'il ne soit ni nécessaire, ni suffisant, ou encore qu'il soit aggravé par la présence simultanée d'autres anomalies. A ce propos, il est intéressant de noter que certains minéraux comme le fer, l'argent, le cobalt, le cuivre, le zinc et le cadmium sont susceptibles d'induire des myopathies en conditions expérimentales en faisant intervenir les mêmes mécanismes pathogéniques que ceux de la myopathie nutritionnelle, et qu'une diminution de biodisponibilité du cuivre due un excès de molybdène peut favoriser l'apparition de cette dernière (Hulland, 1985). L'exploration de cette voie sur d'éventuels nouveaux cas de MA, notamment par des mesures de zincémie et de cuprémie, semble indispensable.

Chez les 2 cas évalués dans notre étude, l'activité de la sorbitol déhydrogénase (SDH) était élevée, comme chez les quatre cas décrits par

Whitwell et collaborateurs (1988). Elle était par contre normale dans certains autres cas rapportés par Hosie et collaborateurs (1986). Une augmentation d'activité de cette enzyme hépato-spécifique dans l'espèce équine suggère une souffrance des hépatocytes.

➔ D'un point de vue **nécropsique**, aucune lésion macroscopique des muscles squelettiques n'a pu être mise en évidence, ni chez les cas de notre étude, ni chez ceux des études précédentes (anonyme, 1985 ; Hosie *et al.*, 1986 ; Whitwell *et al.*, 1988 ; Brandt *et al.*, 1997). Seul un aspect bicolore du myocarde, léger ou plus prononcé, a pu être observé sur la majorité de nos cas, comme sur ceux décrits par Whitwell et collaborateurs (1988).

Les lésions macroscopiques les plus manifestes et les plus constantes de notre étude se situaient au niveau pulmonaire : de la congestion et de l'œdème ont été observés chez les 14 cas, et l'asphyxie a été considérée comme la cause la plus probable de la mort des animaux. Selon Whitwell et collaborateurs (1988), les lésions cardiaques et l'hypocalcémie auraient également pu jouer un rôle dans l'issue fatale des cas. Les lésions pulmonaires concordent avec les descriptions antérieures (anonyme, 1985 ; Hosie *et al.*, 1986), qui mentionnaient en outre quelques cas d'emphysème.

Au niveau du système digestif, des lésions de gastrite ont été observées chez 62 % de nos cas et 67 % des cas décrits par Brandt et collaborateurs (1997). Chez certains de nos cas, d'autres segments du tube digestif (duodénum, jéjunum ou cæcum) ont été le siège d'une inflammation aiguë, mais de façon plus rare. De la typhlite avait déjà été rapportée de façon sporadique, et ce malgré un contenu rectal normal (anonyme, 1985 ; Hosie *et al.*, 1986). Enfin, un cas de notre étude était parasité de façon importante, facteur déjà mentionné dans d'autres études (anonyme, 1985 ; Whitwell *et al.*, 1988).

Enfin, des hémorragies multiples lors des examens nécropsiques ont été fréquemment rapportées, dans notre étude comme dans les précédentes (anonyme, 1985 ; Hosie *et al.*, 1986 ; Whitwell *et al.*, 1988).

➔ D'un point de vue **histopathologique**, la lésion principale et commune à tous les cas de notre étude

était une dégénérescence musculaire floconneuse multifocale atteignant principalement les muscles respiratoires (diaphragme, intercostaux) et de posture (entre autres les muscles de l'épaule). Selon Brandt et ses collaborateurs (1997), les fibres atteintes sont plus spécifiquement de type I, comme c'est le cas lors des intoxications au monensin ou lors de myopathie nutritionnelle, mais pas lors de rhabdomyolyse, où les fibres de type II sont préférentiellement touchées (Hulland, 1985). Au microscope électronique, les lésions musculaires se caractérisent par la rupture des sarcolemmes (anonyme, 1985), ce qui, après l'atteinte des myofibrilles et du sarcoplasme, représente le deuxième stade de dégénérescence d'une fibre musculaire (Hulland, 1985).

Malgré un aspect macroscopique du myocarde bicolore chez la plupart de nos cas, un seul présentait des lésions microscopiques débutantes. Il pourrait être intéressant à l'avenir de s'assurer que des prélèvements soient effectués au niveau atrial, ce qui n'a pas été fait dans notre étude, car dans certaines pathologies comme la myopathie nutritionnelle, les lésions ont tendance à s'y concentrer (Jones et Hunt, 1983). Dans la littérature, Hosie et collaborateurs (1986) expliquaient l'absence de lésions myocardiques par le délai trop bref avant la mort, tandis que Whitwell et collaborateurs (1988) et Brandt et collaborateurs (1997) avaient observé sur certains cas des lésions dégénératives et infiltratives du myocarde, avec parfois accumulation de graisse neutre (Brandt *et al.*, 1997).

➔ D'un point de vue **étiologique**, nos recherches nous ont permis d'écarter certaines hypothèses, mais pas de définir l'origine de la pathologie.

Tout lien avec la rhabdomyolyse a été écarté, non seulement en raison de l'absence de relation entre le début des symptômes et la réalisation d'un effort, mais aussi en raison de la différence de localisation des muscles atteints, de type de fibres atteintes, de taux de morbidité et de mortalité. On peut cependant noter que le temps froid semble être un facteur favorisant la rhabdomyolyse (Dodd, 1982) comme la myopathie nutritionnelle (Hulland, 1985). Ce dernier a expliqué le phénomène par une déplétion énergétique cellulaire plus rapide par temps froid, précipitant les dysfonc-

tionnements cellulaires à l'origine de la myopathie.

L'hypothèse d'une myopathie nutritionnelle par carence en vitamine E et sélénium a été écartée par Hosie et collaborateurs (1986) sur base de l'absence de décoloration caractéristique des muscles squelettiques à l'autopsie. L'absence de lésions cardiaques manifestes ne plaide pas non plus en faveur de ce type de myopathie, mais comme il en a été discuté ci-dessus, de nouveaux dosages sont nécessaires pour écarter définitivement cette hypothèse.

Les conditions épidémiologiques ainsi que la présence de lésions gastriques dans presque 2/3 des cas de notre étude et chez d'autres cas de MA rapportés précédemment (Brandt *et al.*, 1997) suggèrent fortement une intoxication ou intoxication d'origine alimentaire, qu'il s'agisse de phyto-toxines, de mycotoxines ou de toxines bactériennes.

Parmi les causes connues de myopathies toxiques chez le cheval ou chez d'autres espèces, les phytotoxines de certaines plantes des genres *Cassia*, *Eupatorium*, *Gossypium*, *Karwinskia*, *Ixioloena*, *Cytisum* ou *Lupinum* ont été mentionnées (Bruneton, 1996 ; Knight, 1996 ; Radostits *et al.*, 2000a). Cependant, aucune de ces plantes, ni aucune autre hautement pathogène n'a été identifiée à proximité des prés incriminés dans cette série de cas de MA ni dans une précédente (Brandt *et al.*, 1997). Ces derniers ont cependant identifié sur les prés incriminés des légumineuses du genre *Vicia*, citées par Radostits et collaborateurs (2000b) parmi les causes toxiques de dysfonctionnement myocardique.

En Amérique du Nord, il existe chez le cheval une pathologie saisonnière mortelle liée à l'ingestion de feuilles d'érable. L'étiologie exacte de cette pathologie demeure à ce jour inconnue et les symptômes cliniques ne sont pas ceux d'une myopathie mais d'une anémie hémolytique (Corriher *et al.*, 1999). Dans notre étude, des feuilles d'érable ont été identifiées et prélevées dans les prés où avaient pâturé certains cas. Certaines de ces feuilles étaient contaminées par des champignons endophytes (qui se reconnaissent par une coloration noirâtre de la feuille). Afin de chercher un éventuel pouvoir pathogène de ces échantillons, ils ont été utilisés dans

des tests de toxicité sur *Daphnia magna*. Les tests ont révélé qu'aucun des échantillons ne contenait d'agent toxique en concentration suffisante pour provoquer un effet sur la mobilité et la survie des daphnies. Il faut cependant noter que si les daphnies peuvent être considérées comme des consommateurs primaires représentatifs des écosystèmes aquatiques, il convient de considérer avec prudence la transposition des résultats à l'espèce équine.

L'hypothèse d'une mycotoxicose a retenu une attention particulière en raison de la présence de ses caractéristiques classiques, à savoir une série de cas à une saison spécifique, semblant étroitement associée aux conditions climatiques, affectant plusieurs animaux d'un même troupeau sans évidence de contagiosité, ne répondant pas ou peu aux traitements et à laquelle les jeunes individus semblent plus susceptibles (Lewis, 1996).

Plusieurs mycotoxines sont connues pour être toxiques voire spécifiquement mycotoxiques chez le cheval. C'est le cas par exemple du monensin, antibiotique ionophore pouvant être produit par *Streptomyces cinnamonensis*, que l'on retrouve dans l'humus et les plantes fanées. Selon Harris (1996), la LD<sub>50</sub> du monensin mycélien est de 1,38 ± 0,19 mg/kg. Tant les signes cliniques que la mort rapide et les lésions constatés sur les 14 cas pourraient correspondre à une intoxication aiguë de ce type, si ce n'est que l'on aurait pu s'attendre à des lésions de dégénérescence cardiaque plus importantes (Hulland, 1985) et de l'hypokaliémie (Harris, 1996). *Streptomyces cinnamonensis* n'a toutefois pas pu être mis en évidence dans les échantillons récoltés sur les prés, aucun des cas n'avait eu accès à un aliment destiné à une autre espèce animale, et les recherches de monensin par spectrométrie de masse sur les sérums et les tissus d'animaux atteints se sont avérées négatives. Il faut cependant préciser que le monensin est très peu absorbé, et que la faible proportion qui est absorbée est métabolisée au niveau du foie en métabolites polaires excrétés dans les matières fécales (Lewis, 1996). Des recherches sur contenu gastrique ou intestinal seraient donc sans doute plus pertinentes. Il est également possible que (1) la méthode utilisée ne soit pas assez sensible pour les concentrations présentes, d'où la

nécessité de réaliser différentes dilutions de témoins positifs, ou que (2) des métabolites ou des molécules toxiques voisines du monensin soient présents mais non détectables par la technique spectrométrique utilisée. La recherche d'ionophores réalisée par Brandt et collaborateurs (1997) sur les cas de MA s'était elle aussi révélée négative. Ces auteurs avaient par contre mis en évidence la présence de *Fusarium* dans certains échantillons d'herbe. Or, les fumonisines responsables de la leucoencéphalomalacie équine (*moldy corn poisoning*) sont produites par *F. moniliforme*, et la pathologie est typique des régions tempérées humides, entre la fin de l'automne et le début du printemps, surtout après un été sec et un automne humide (Lewis, 1996). Cependant, la présence dans les échantillons testés de ces toxines habituellement retrouvées dans le maïs, n'a pu être prouvée (Brandt *et al.*, 1997). De plus, cette pathologie se caractérise par des troubles neurologiques sévères accompagnés d'ictère, ce qui ne fut pas observé chez nos 14 cas.

Brandt et collaborateurs (1997) ont également mis en évidence dans certains échantillons d'herbe prélevés sur des prés où avaient séjourné des chevaux touchés par la MA, la présence d'endophytes capables de produire du lolitrem. Cette mycotoxine est impliquée dans le syndrome équin de «grass staggers» dont le tableau clinique peut aller de simples tremblements à une incoordination spastique ou un changement de comportement, avec une évolution de plusieurs semaines vers la guérison (Lewis, 1996). Cependant, la recherche de lolitrem dans ces échantillons d'herbe est restée vaine (Brandt *et al.*, 1997).

Une dernière mycotoxicose létale connue chez le cheval est la stachybotryotoxicose accompagnée de choc, qui conduit à la mort en 1 à 3 jours (Lewis, 1996). Elle est caractérisée par des symptômes nerveux centraux, mais aussi par de la fièvre et de la diarrhée, ce qui n'a jamais été observé dans les cas de MA. La forme classique évolue plus lentement et est caractérisée par des oedèmes de la face.

A l'analyse mycologique des prélèvements de végétaux réalisés sur l'un des prés de notre étude, le type et la quantité des spores retrouvées dans

les échantillons prélevés n'étaient pas anormaux (Vanbellinghen et Van Hove, communication personnelle).

Enfin, des mycotoxines produites par *Trichoderma* ont été suspectées (anonyme, 1985) mais cette espèce fongique n'a pas été isolée lors des épisodes suivants (Whitwell *et al.*, 1988), et les signes cliniques associés à l'ingestion de ces mycotoxines sont principalement d'ordre digestif (Galey, 1996).

L'aspect congestif, voire hémorragique, des cadavres de chevaux morts de MA dans notre étude, leur putréfaction rapide ainsi que la présence de lésions digestives, ont soulevé l'hypothèse d'une entité à *Clostridium spp.* Les calques de muqueuse gastrique et les comptages effectués à partir du contenu du tube digestif se sont révélés non concluants, mais il faut souligner que la prolifération rapide *post mortem* de ce genre d'organismes pathogènes rend extrêmement délicate l'interprétation des résultats. L'isolement d'une toxine est à ce titre un argument beaucoup plus significatif. Il est intéressant de mentionner que certaines toxines de *Clostridium*, la toxine  $\alpha$  de *Cl. septicum* par exemple, sont connues pour être myotoxiques, mais qu'aucune méthode de dosage de ces dernières n'est disponible à l'heure actuelle. Des échantillons musculaires prélevés sur les cas de notre étude sont conservés à  $-80^{\circ}\text{C}$  dans l'espoir d'un dosage futur de ces toxines.

Par ailleurs, les toxines de *Cl. botulinum* sont bien connues pour induire la paralysie flasque du botulisme, mais cette pathologie n'est pas caractérisée par de la myopathie (George, 1996).

Même si la myopathie ne fait pas non plus partie du tableau clinique de la dysautonomie équine ou «grass sickness», des similitudes épidémiologiques et cliniques avec cette dernière ont été évoquées : l'étiologie inconnue mais semblant liée au séjour en prairie et à des conditions climatiques particulières, la notion de «terrains propices», les trémulations musculaires, la tachycardie, les ulcérations gastriques, la dysphagie, la sudation, l'absence de fièvre. Notons que certains auteurs suspectent que la dysautonomie soit une toxicoinfection liée à *Cl. botulinum* type C (Hunter *et al.*, 1999; Collier *et al.*, 2001).

La difficulté principale résidant dans la recherche des toxines est la grande

spécificité des méthodes de détection, ce qui signifie que la recherche d'une toxine précise peut être infructueuse même en présence d'une molécule de structure et de propriétés biologiques très voisines. Certains tests biologiques de cytotoxicité peuvent constituer une alternative aux méthodes physico-chimiques de détection des toxines. Les tests réalisés sur les daphnies à partir d'échantillons végétaux prélevés sur les prés où avaient pâture certains cas de MA de notre étude en font partie. De plus, afin de tenter de mettre en évidence la présence d'une éventuelle toxine pathogène dans le sérum de chevaux morts de MA, des tests de toxicité cellulaire *in vitro* ont été réalisés, d'abord sur culture de cellules «Véro», puis sur culture de myocytes d'origine équine, tous deux sans résultat. Les caractéristiques métaboliques de cellules musculaires cultivées *in vitro* en l'absence de contraintes mécaniques ne sont toutefois pas comparables à celles de cellules *in vivo*, et toute conclusion hâtive quant à l'absence de toxicité du sérum des chevaux atteints est à éviter. Enfin, la validité des analyses effectuées à partir des échantillons prélevés sur les prés où avaient pâture certains cas de MA de notre étude peut être remise en cause en raison du délai entre l'apparition des troubles chez les chevaux qui y séjournèrent et le prélèvement, trois semaines en l'occurrence.

D'autres recherches de toxiques (nitrates dans l'eau de boisson, nitrites, résidus de simazine) ont encore été réalisées par Whitwell et collaborateurs (1988), en vain. Brandt et collaborateurs (1997) ont en outre offert à manger un échantillon d'herbe récoltée sur les prés incriminés à des lapins puis à un cheval sain, sans effet. Ils ont enfin testé la toxicité cutanée de divers échantillons d'herbe sur des cochons d'Inde, un seul échantillon a provoqué un érythème de deux jours.

Parmi les étiologies inflammatoires de myopathie, plusieurs agents viraux ont été incriminés. Ainsi, Whitwell et collaborateurs (1988) ont dosé les anticorps sériques contre la grippe, la rhinopneumonie, le rhinovirus et l'adénovirus chez des chevaux atteints de MA : aucun contact récent avec l'un de ces virus n'a été mis en évidence. Brandt et collaborateurs (1997) ont quant à eux titré les anticorps contre le Bornavirus, les résul-

tats ont été considérés normaux. Dans notre étude, par similitude avec la cardiomyopathie à *Picornavirus* du porc, l'hypothèse d'une transmission interspécifique de cette pathologie des porcs ou des sangliers vers le cheval a été émise, mais les recherches effectuées dans ce sens se sont révélées infructueuses. Il faut aussi préciser que les caractéristiques épidémiologiques des séries de cas de MA ne plaident pas en faveur d'une infection virale (Thiry, communication personnelle).

Brandt et collaborateurs (1997) ont encore dosé les hormones thyroïdiennes, la troponine T, et la carnitine sériques sur des cas de MA. La seule anomalie était un taux de troponine T élevé 7 fois sur 8.

## CONCLUSION

En conclusion, dans cette étude, 14 cas de MA survenus entre novembre 2000 et avril 2001 dans le sud de la Belgique ont été confirmés. Les examens complémentaires réalisés n'ont pas permis de définir l'étiologie du syndrome, mais ont contribué (1) à explorer certaines pistes -déjà proposées ou non- dans ce but, et (2) de fournir une base de données pour l'élaboration de questionnaires d'enquête épidémiologique à poursuivre lors d'une éventuelle nouvelle série de cas de MA.

## REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Etienne Thiry, les Docteurs Julien Hamoir, Frank Koenen et Silvia Baselgia, ainsi que MM Demoulin, Vandiepenbeeck, Vanbellinghen et Van Hove.

## SUMMARY

### **Atypical myoglobinuria in grazing horses : an outbreak in Belgium**

Atypical myoglobinuria in grazing horses was described in United Kingdom and Germany between 1984 and 1996.

Fourteen horses were presented at the University of Liège between November 2000 and April 2001, with a clinical history suggesting atypical myoglobinuria. Lesions were similar to those previously described.

All horses were at rest and grazing when they developed clinical signs. Three times, the syndrome killed several horses grazing together.

Horses were generally found recumbent, nearly or totally

unable to stand up. They were presenting tachycardia, polypnoea, myoglobinuria and died rapidly. When performed, blood analysis revealed severe muscular enzymatic activity rises.

Histopathology revealed pulmonary congestion and oedema, and skeletal muscular fibers degeneration, mostly in respiratory and postural muscles.

These observations are in accordance with cases of atypical myoglobinuria previously described in UK and Germany. The aetiology of this pathology is still unknown, despite of research attempts.

## BIBLIOGRAPHIE

- ANONYME : Special Report. Atypical myoglobinuria : a new disease in horses ? *Vet. Rec.*, 1985, **116**, 86-87.
- BAQUE S., MONTELL E., CAMPS M., GUINOVART J.J., ZORZANO A., GOMEZ-FOIX A.M. Over-expression of glycogen phosphorylase increases GLUT4 expression and glucose transport in cultured skeletal human muscle. *Diabetes*, 1998, **47**, 1185-1192.
- BRANDT K., HINRICHS U., GLITZ F., LANDES E., SCHULZE C., DEEGEN E., POHLENZ J., COENEN M. Atypische Myoglobinurie der Weidepferde. *Pferdeheilkunde*, 1997, **13**, 27-34.
- BRUNETON J. Plantes toxiques : végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. Technique & Documentation : Paris, 1996, 529 p.
- COLLIER D.S.J., COLLIER S.O., ROSSDALE P.D. Grass sickness – the same old suspects but still no convictions ! *Equine Vet. J.*, 2001, **33**, 540-542.
- CORRIHER C.A., PARVIAINEN A.K.J., GIBBONS D.S., SELTON D.C. Equine red maple leaf toxicosis. *Compend. Contin. Educ. Pract.*, 1999, **21**, 74-80.
- CROOKS S.R.H., TRAYNOR I.M., ELLIOTT C.T., MACCAUGHEY W.J. Detection of monensin residues in poultry liver using an Enzyme Immunoassay. *Analyst*, 1997, **122**, 161-163.
- DODD D.C. The muscular system. In : Mansman R.A., McAllister E.S., Pratt P.W. (Eds.), *Equine Medicine and Surgery*, 3<sup>rd</sup> edn. American Veterinary Publications : Santa Barbara, 1982, 923-943.
- GALEY F.D. Disorders caused by toxicants. In : Smith B.P. (Ed.), *Large animal internal medicine*, 2<sup>nd</sup> edn. Mosby : St Louis, 1996, 1874-1919.
- GEORGE L.W. Diseases of the nervous system. In : Smith B.P. (Ed.), *Large animal internal medicine*, 2<sup>nd</sup> edn. Mosby : St Louis, 1996, 1001-1175.
- HARRIS P., WHITWELL K.E. Atypical myoglobinuria alert. *Vet. Rec.*, 1990, **127**, 603.
- HARRIS P. Differential diagnosis of an acute episode of a primary myopathy out at pasture. *Equine Vet. Educ.*, 1996, **8**, 272-276.
- HILLAM R.A. Atypical myoglobinuria. *Vet. Rec.*, 1991, **128**, 166.
- HODGSON D.R. Exercise-associated myopathy : is calcium the culprit? *Equine Vet. J.*, 1993, **25**, 1-3.
- HOSIE B.D., GOULD P.W., HUNTER A.R., LOW J.C., MUNRO R., WILSON H.C. Acute myopathy in horses at grass in east and south east Scotland. *Vet. Rec.*, 1986, **119**, 444-449.
- HULLAND T.J. Muscles and tendons. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N. (Eds.), *Pathology of domestic animals*, 3<sup>rd</sup> edn. Academic Press : Orlando, 1985, 139-199.
- HUNTER L.C., MILLER J.K., POXTON I.R. The association of Clostridium botulinum type C with equine grass sickness : a toxicoinfection? *Equine Vet. J.*, 1999, **31**, 492-499.
- JONES T.C., HUNT R.D. The musculoskeletal system. In : Jones T.C., Hunt R.D. (Eds.), *Veterinary pathology*, 5<sup>th</sup> edn. Lea & Febiger : Philadelphia, 1983, 1135-1207.
- KNIGHT A.P. Plant poisoning of horses. In: Lewis L.D., Feeding and care of the horse, 2<sup>nd</sup> edn. Williams & Wilkins: Media, 1996, 300-345.
- LEWIS L.D. Feed-related poisonings of horses. In: Lewis L.D., Feeding and care of the horse, 2<sup>nd</sup> edn. Williams & Wilkins : Media, 1996, 346-369.
- MACLEAY J.M., SORUM S.A., VALBERG S. J., MARSH W.E., SORUM M.D. Epidemiologic analysis of factors influencing exertional rhabdomyolysis in Thoroughbreds. *Am. J. Vet. Res.*, 1999, **60**, 1562-1566.
- RADOSTITS O.M., GAY C.C., BLOOD D.C., HINCHCLIFF K.W. Diseases caused by toxins in plants, fungi, cyanophytes, clavibacteria, and venoms in ticks and vertebrate animals. In : Radostits O.M., Gay C.C., Blood D.C., Hinchcliff K.W., *Veterinary medicine : a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*, 9<sup>th</sup> edn. W.B. Saunders Company : London, 2000a, 1631-1708.
- RADOSTITS O.M., GAY C.C., BLOOD D.C., HINCHCLIFF K.W. Diseases of the cardiovascular system. In : Radostits O.M., Gay C.C., Blood D.C., Hinchcliff K.W., *Veterinary medicine : a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*, 9<sup>th</sup> edn. W.B. Saunders Company : London, 2000b, 361-398.
- THORNELL L.E., HOLMBOM B., ERIKSSON A., REIZ S., MARKLUND S., NASLUND U. Enzyme and immunohistochemical assessment of myocardial damage after ischaemia and reperfusion in a closed-chest pig model. *Histochemistry*, 1992, **98**, 341-353.
- VALBERG S.J., HODGSON D.R. Diseases of muscles. In: Smith B.P. (Ed.), *Large animal internal medicine*, 2<sup>nd</sup> edn. Mosby : St Louis, 1996, 1489-1518.
- WHITWELL K.E., HARRIS P., FARRINGTON P.G. Atypical myoglobinuria : an acute myopathy in grazing horses. *Equine Vet. J.* 1988, **20**, 357-363.