

Revue morphopathologique des myopathies équines

CASSART D., COIGNOUL F., DESMECHT D.

Département de Morphologie et Pathologie, Secteur Pathologie, Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster, 20, bâtiment B43, 4000 Liège

Correspondance : Dr. Dominique Cassart, Email : Dominique.Cassart@ulg.ac.be

RESUME : Dans cette revue morphopathologique des myopathies du cheval, plus particulièrement de celles qui atteignent la musculature striée squelettique, l'accent est mis délibérément sur le fil conducteur histopathologique et, plus particulièrement, sur les éléments morphologiques qui permettent de classer les lésions observées dans un groupe d'entités connues. Le mot myopathie est, dans cet article, pris au sens le plus large, c'est-à-dire au sens étymologique du terme, signifiant toute affection du système musculaire.

Sur base des lésions histologiques, on distingue quatre groupes d'affections musculaires ou myopathies : (i) celles qui se caractérisent par une modification de la taille des fibres musculaires, (ii) celles qui se caractérisent par une modification de l'aspect des fibres musculaires, (iii) celles qui se caractérisent par un infiltrat cellulaire de l'interstitium et (iv) celles sans expression morphologique typique avec soit absence de lésions, soit présence concomitante de plusieurs types de lésions sans qu'une lésion domine le tableau. Pour chaque entité décrite dans ces différentes classes, les conditions d'apparition, un tableau clinique succinct, le mécanisme et l'étiologie lorsqu'ils sont connus ainsi que les lésions macroscopiques sont également exposés.

1. INTRODUCTION

L'identification de la cause d'une myopathie est une vraie gageure dans toutes les espèces en raison de la grande diversité des étiologies, des manifestations cliniques et des lésions. Tant aux yeux du clinicien qu'à ceux de l'anatomopathologiste, le fil conducteur qui mène au diagnostic causal d'une myopathie particulière, *a fortiori* celui qui conduit à la caractérisation d'une entité nouvelle, exige que soient identifiées des balises sûres, permettant d'intégrer un cas individuel ou une série cohérente d'observations successives à une entité particulière. Dans cette revue morphopathologique des myopathies du cheval, plus particulièrement de celles qui atteignent la musculature striée squelettique, l'accent est mis délibérément sur le diagnostic histopathologique et, plus particulière-

ment, sur les éléments morphologiques qui permettent de classer les lésions observées dans un groupe d'entités connues. Le mot myopathie est, dans cet article, pris au sens le plus large, c'est-à-dire au sens étymologique du terme, signifiant toute affection du système musculaire.

En se donnant un tel cadre de réflexion, on distingue 4 groupes d'affections musculaires ou myopathies : (i) celles qui se caractérisent par une modification substantielle de la taille des fibres musculaires, (ii) celles qui se caractérisent par une modification évidente de l'aspect des fibres musculaires, (iii) celles qui se caractérisent par un infiltrat cellulaire de l'interstitium et (iv) celles sans expression morphologique typique avec soit absence de lésions, soit présence concomitante de plusieurs types de lésions sans qu'une lésion domine le tableau.

Pour que la revue conserve un caractère pratique, des informations additionnelles concernant le tableau clinique et l'aspect macroscopique du muscle sur le cadavre complètent les descriptions. Certaines entités qui se distinguent par des lésions relevant de plusieurs catégories ont été, pour la clarté du texte, associées à une seule, tout en soulignant la mixité de l'image morphologique.

Dans un travail fondé sur la morphologie du muscle squelettique, il a été jugé nécessaire de présenter un rappel de l'histologie normale du muscle et, en raison du lien étroit qui existe, tout particulièrement dans le muscle, entre structure et fonction, d'y associer un rappel fonctionnel.

2. HISTOPHYSIOLOGIE DE LA MUSCULATURE STRIÉE

2.1. Histologie de la fibre musculaire striée de type squelettique

Les muscles striés squelettiques sont responsables des mouvements volontaires et du maintien de la posture. L'élément fondamental qui les constitue est la cellule — ou fibre — musculaire squelettique, aussi appelée myocyte. Il s'agit d'une cellule plurinucléée, allongée, dont les dimensions peuvent aller jusqu'à 100 microns de diamètre et plusieurs centimètres de longueur. Le sarcolemme enveloppe la cellule ; il est composé de la membrane plasmique, du glycocalyx et de la lame basale. Les noyaux multiples sont périphériques, situés dans le cytoplasme, appelé sarcoplasme, adossés à la face interne de la membrane plasmique. Dans le sarcoplasme se trouvent les éléments contractiles qui sont constitués par les myofilaments d'actine et de myosine organisés en faisceaux appelés myofibrilles et disposés longitudinalement. C'est la superposition régulière de ces myofilaments qui est responsable de la striation transversale de la fibre musculaire visible au microscope optique. La contraction musculaire est la conséquence de l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine. Entre les myofibrilles, le sarcoplasme contient des organites tels que les mitochondries mais aussi un système d'extensions tubulaires de la membrane plasmique disposé transversalement à l'intérieur de la cellule. Ce système tubulaire, représenté par les tubes T, présente donc une lumière en continuité avec l'espace extracellulaire. Ce réseau tubulaire permet un contact étroit entre la membrane plasmique et les unités contractiles, ce qui favorise la propagation de l'onde de dépolarisation et le passage du calcium du réticulum sarcoplasmique vers le sarcoplasme et plus particulièrement vers les myofibrilles. Ceci entraîne une contraction synchronisée au sein de la cellule. Le muscle est entouré de tissu conjonctif : l'épimysium, d'où partent les travées conjonctives formant le pérимыsium qui entoure les faisceaux. Chaque fibre est également encerclée par l'endomysium provenant du pérимыsium (Banks, 1993).

L'étude de l'activité enzymatique ATPasique myofibrillaire a permis de classer les fibres musculaires striées squelettiques en trois groupes : (i) les

cellules (fibres) de type I, (ii) les cellules à métabolisme intermédiaire II A et (iii) les cellules de type II B. Les fibres de type I sont des fibres lentes à métabolisme oxydatif, riches en myoglobine et en mitochondries et entourées par de nombreux capillaires. Les fibres de type II B sont des fibres rapides à métabolisme glycolytique, pâles, pauvres en myoglobine, contenant moins de mitochondries et desservies par moins de capillaires que les fibres de type I de même taille (Van Vleet et Valentine, 2007). Les fibres de type II A peuvent utiliser les deux processus pour la production d'énergie (MacEwen et Hulland, 1986). Bien que tous les muscles soient constitués d'un mélange des différents types de fibres, les muscles respiratoires et de posture sont particulièrement riches en fibres de type I alors que les muscles locomoteurs sont plus riches en fibres de type II.

2.2. Physiologie de la contraction musculaire

Suite à un stimulus nerveux, il y a libération au niveau de la synapse neuromotrice d'acétylcholine qui se lie et modifie la conformation des récepteurs nicotiniques au niveau de la fibre musculaire. Il en résulte une ouverture des canaux à ions entraînant une dépolarisation membranaire et la génération d'un potentiel d'action. L'entrée de Na^+ dans la cellule induit un changement de polarité de la membrane et l'onde de dépolarisation se propage par les tubes T vers les citernes du réticulum sarcoplasmique. Il en résulte une activation des canaux à Ca^{++} et la libération de Ca^{++} dans le sarcoplasme. Le calcium se lie à la troponine C, induisant un changement de conformation de la molécule de tropomyosine qui initie la contraction. La relaxation musculaire est liée au recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique. C'est cette phase de relâchement du muscle qui nécessite un apport énergétique sous forme d'ATP produite par les mitochondries. Ce sont donc spécifiquement le calcium et l'ATP qui régulent la contraction et la relaxation musculaire (Valberg et Hodgson, 2002). Lors de contraction prolongée du muscle, le déficit d'ATP et l'excès de calcium peuvent entraîner une dégénérescence hyaline des fibres musculaires par coagulation des protéines (Guis *et al.*, 2005).

2.3. Régénération de la fibre musculaire

Lors de dégénérescence de la fibre musculaire striée, si la lésion est exclusivement cellulaire avec conservation de l'intégrité de la membrane basale, la régénération sera complète à partir des cellules satellites situées entre la membrane plasmique et la lame basale externe.

Par contre, si la lésion entretient les fibres et le tissu conjonctif et/ou si la lame basale a perdu son intégrité, une cicatrisation par fibrose sera observée.

3. LES MYOPATHIES ÉQUINES

3.1. Les lésions musculaires caractérisées par une modification de la taille des fibres

3.1.1. L'atrophie musculaire

L'atrophie musculaire se définit morphologiquement comme une diminution du diamètre des fibres musculaires avec déplétion en éléments contractiles (Van Vleet, 1996). Les fibres atrophiées sont anguleuses avec, parfois, épaississement du tissu interstitiel endomysial et prolifération de cellules adipeuses (Van Vleet et Valentine, 2007). Dans les stades avancés d'atrophie, les cellules peuvent être le siège d'une dégénérescence hyaline (Van Vleet, 1996). Les causes d'atrophie musculaire sont variées ; elles servent traditionnellement de base à leur classification.

L'atrophie neurogénique, ou atrophie de dénervation, s'observe lorsque l'innervation des fibres musculaires par le nerf moteur est interrompue. Si la dénervation est complète, ce type d'atrophie peut entreprendre toutes les fibres d'un territoire musculaire. Si la dénervation est incomplète, seules certaines fibres sont atteintes, selon une distribution multifocale. Dans ce cas, les fibres voisines sont augmentées de volume par hypertrophie compensatoire. Ce cas de figure est illustré chez le cheval par l'*equine motor neuron disease* (EMND), maladie sporadique affectant des chevaux de tous âges et de toutes races (Valberg et Hodgson, 2002). L'EMND est une maladie dont l'incidence augmente avec l'âge ; l'âge moyen d'apparition étant de 16 ans. Elle se caractérise par une

dégénérescence des neurones moteurs des cornes ventrales de la moelle épinière. L'étiologie est inconnue mais la maladie s'accompagne systématiquement de taux sériques très bas en vitamine E, ce qui laisserait supposer une cause carencielle (Valentine *et al.*, 1994). Dans l'EMND, ce sont surtout les fibres de type I qui sont atrophiées.

L'atrophie de non usage s'observe dans un territoire musculaire, souvent un membre, lors d'immobilisation prolongée. Elle peut également faire suite à une ténotomie. Ce processus d'atrophie est plus lent que dans l'atrophie neurogénique (Van Vleet, 1996). L'atrophie de non usage se caractérise par une atteinte des deux types de fibres.

L'atrophie associée à la cachexie est une atrophie visible tant sur l'animal vivant que sur le cadavre. Elle s'observe tout d'abord au niveau des muscles du dos et des cuisses. Au microscope, l'atrophie touche surtout les fibres musculaires de type II. Ce sont les muscles non posturaux qui sont les plus sévèrement atteints (Van Vleet et Valentine, 2007).

L'atrophie associée à la maladie de Cushing est une atrophie des fibres de type II avec perte de fibres de type II B et accumulation de graisse périnysiale, endomysiale et intrasarcoplasmique (Aleman *et al.*, 2006).

3.1.2. L'hypertrophie musculaire

L'hypertrophie musculaire se définit, morphologiquement, comme une augmentation du diamètre de la fibre en coupe transversale avec un accroissement du nombre de myofibrilles dans les fibres (Van Vleet et Valentine, 2007). Ce processus est physiologique chez les chevaux sportifs bien entraînés mais peut également accompagner un phénomène pathologique dans les cas d'hypertrophie compensatoire (Van Vleet, 1996).

3.2. Les lésions musculaires caractérisées par une modification de l'aspect des fibres

3.2.1. Les lésions musculaires d'origine traumatique

Les lésions traumatiques ont la double caractéristique d'entreprendre à la fois les fibres musculaires et le tissu

interstitiel. Elles sont généralement la conséquence d'agressions extérieures mécaniques telles que, par exemple, les injections intramusculaires (Turner et Trotter, 1984) ou relèvent de causes physiques, comme c'est le cas lors d'exercices violents (Van Vleet, 1996). Les myopathies traumatiques les plus souvent rencontrées chez le cheval sont les suivantes.

La rupture/hernie diaphragmatique du poulain fait suite à une compression abdominale au moment du poulinage. Cette hernie acquise doit être différenciée d'une hernie congénitale.

L'élongation, avec ou sans rupture, des muscles tels que ceux de la région lombaire, les fessiers, les adducteurs, les gastrocnémiens, le dentelé ventral, les semi-membraneux et les semi-tendineux. Ces lésions sont la conséquence d'exercices violents ou inadaptés et présentent différents degrés selon la sévérité de la cause initiale : l'élongation, la rupture partielle et la rupture totale du muscle. Au microscope, les lésions traumatiques se caractérisent par des modifications des fibres musculaires et de l'interstitium. Au niveau des myocytes, on observe une perte de continuité des fibres. Dans l'interstitium, la zone lésée présente des hémorragies, de l'œdème et parfois un infiltrat inflammatoire riche en neutrophiles. Lors du passage à l'état chronique, la lésion se cicatrise avec formation de tissu fibreux (Van Vleet, 1996).

3.2.2. La myopathie fibrosante (parfois appelée myopathie ossifiante)

Cette maladie, souvent décrite chez le *Quarter Horse*, peut être observée chez n'importe quel cheval effectuant un travail à vive allure avec des changements de direction secs et des arrêts instantanés. Ces mouvements provoquent des traumatismes répétés, particulièrement au niveau des muscles semi-tendineux mais aussi des semi-membraneux, des biceps fémoraux et des muscles graciles et gastrocnémiens (Valberg et Hodgson, 2002 ; MacLeay, 2004). Ces agressions récurrentes entraînent une réaction inflammatoire chronique qui évolue vers la fibrose avec perte de l'élasticité musculaire et adhérences avec les muscles voisins. Dans certains cas, ces lésions fibreuses sont accompagnées d'ossification (Gomez-Villamandos *et al.*, 1995). Une forme congénitale

de cette maladie a été décrite chez des poulains de moins d'un an sans antécédent de traumatisme (Valberg et Hodgson, 2002). Les lésions histologiques sont une atrophie sévère des fibres musculaires, des regroupements de fibres d'un même type, une infiltration du tissu interstitiel par du tissu adipeux et une fibrose périnysiale et épimysiale sévère. Les lésions des fibres musculaires caractéristiques de la myopathie fibrosante sont similaires à celles décrites dans les atrophies de dénervation, ce qui suggère des altérations nerveuses concomitantes. Cette neuropathie périphérique pourrait par exemple être consécutive à une lésion du nerf sciatique (Valentine *et al.*, 1994).

3.2.3. Les lésions musculaires dégénératives ou myopathies au sens strict

3.2.3.1. généralités

Il en existe de plusieurs types. Leur dénominateur physiopathologique commun consiste en une surcharge calcique du sarcoplasme qui ne permet pas le relâchement musculaire. Cette surcharge peut, selon le cas, être la conséquence soit d'une lésion membranaire qui permet l'entrée sans frein du calcium dans la cellule, soit d'un déficit énergétique qui empêche le recaptage du calcium par le réticulum sarcoplasmique. La surcharge calcique entraîne donc une hypercontraction soutenue des fibres d'abord, laquelle évolue, ensuite, vers une coagulation des protéines contractiles par activation des protéases et des phospholipases (Warren *et al.*, 2002 ; Guis *et al.*, 2005 ; Singh *et al.*, 2005). Les dégénérescences musculaires sont pratiquement toujours segmentaires et présentent des sévérités différentes. Certains auteurs ont défini quatre niveaux de sévérité (Van Vleet et Valentine, 2007) en fonction des structures cellulaires atteintes : myofibrilles, noyaux, cellules satellites et/ou membranes. La capacité de régénération de la fibre dépend exclusivement de l'intégrité de la membrane basale.

Pour l'anatomo-pathologiste, les dégénérescences musculaires sont classées selon l'aspect microscopique des cellules.

La dégénérescence hyaline, fréquente, typique du muscle, se reconnaît par la présence de segments de fibres dila-

tés, hyperéosinophiliques, avec perte des striations transversales. L'intérieur des cellules peut apparaître fragmenté, floconneux, mais la structure tubulaire de la fibre est maintenue grâce à l'intégrité de la membrane basale. Dans les 24 heures, des macrophages et quelques polymorphonucléaires neutrophiles affluent dans le segment lésé. Dans quelques cas, la dégénérescence hyaline s'accompagne de calcification précoce. La dégénérescence musculaire peut adopter différents aspects/topographies selon la cause et l'évolution. Ainsi, elle peut être monophasique monofocale, monophasique multifocale, polyphasique monofocale ou polyphasique multifocale (Kakulas, 1988). L'aspect monophasique monofocal est celui que l'on observe lors d'agression unique localisée, telle qu'une injection intramusculaire. Les myocytes présentent tous un stade identique de dégénérescence dans une zone bien définie. Une exposition unique à des substances myotoxiques, comme par exemple la monensine, donne lieu à une dégénérescence monophasique multifocale dans laquelle toutes les fibres lésées sont au même stade de dégénérescence mais où la distribution est multifocale suite à une différence de sensibilité entre les divers types de fibres. Par contre, des agressions répétées, telles que des injections intramusculaires multiples dans le même muscle peuvent engendrer une dégénérescence polyphasique monofocale avec des fibres à des stades différents de dégénérescence dans un muscle précis. Dans le cas d'une myopathie nutritionnelle par carence en vitamine E et sélénium (voir plus loin), la dégénérescence musculaire est de type polyphasique multifocal avec des fibres à des stades différents de dégénérescence : dégénérescence hyaline stricte pour certaines, aspect fragmenté du cytoplasme pour d'autres, afflux de macrophages à d'autres endroits et enfin, présence de fibres en voie de régénération.

La dégénérescence granuleuse se caractérise par la présence de petits granules basophiles dans le cytoplasme des fibres musculaires ; ce type de dégénérescence est souvent observé au niveau du myocarde (Van Vleet, 1996).

La dégénérescence discoïde est une lésion liée à l'hypoxie où la striation transversale subsiste mais où une séparation entre les bandes Z est observée.

La dégénérescence vacuolaire, ou

hydropique, est associée à un déséquilibre électrolytique comme l'hyperkaliémie chez le cheval.

La dégénérescence grasseuse s'observe occasionnellement dans les fibres musculaires d'animaux cachectiques.

L'accumulation anormale de polysaccharides est observée dans les maladies de stockage et peut être confirmée par une coloration de *Periodic Acid Schiff* (PAS).

Les fibres en anneaux peuvent être observées lors de dénervation mais aussi dans les muscles de chevaux atteints de myopathie postanesthésique. Il s'agit d'une image de régénération anormale avec formation de myofibrilles qui s'enroulent autour de la fibre musculaire (Van Vleet et Valentine, 2007).

3.2.3.2. la myopathie nutritionnelle

La myopathie nutritionnelle est une maladie musculaire, parfois associée à une cardiomyopathie, consécutive à une carence en vitamine E et sélénium ; la carence en sélénium semblant plus dommageable que la carence en vitamine E (Valberg et Hodgson, 2002). Le sélénium et la vitamine E sont des antioxydants importants pour la protection des membranes biologiques, particulièrement au niveau des muscles où le métabolisme oxydatif produit des radicaux libres hautement réactifs et en grandes quantités qui sont susceptibles d'entraîner une peroxydation des lipides membranaires. La vitamine E est un antioxydant liposoluble membranaire qui empêche les radicaux libres de former des hydroperoxydes avec les phospholipides insaturés des membranes (Dill et Rebhun, 1985). Le sélénium sarcoplasmique intégré à l'enzyme glutathion peroxydase participe à la transformation en eau et en alcools inoffensifs des peroxydes d'hydrogène et des lipoperoxydes déjà formés (Valberg et Hodgson, 2002). Il faut noter que certains métaux tels que l'argent, le mercure, le cuivre, le zinc, le cobalt et le cadmium diminuent la biodisponibilité du sélénium tandis que le fer, qui fixe la vitamine E, et l'ozone prédisposent l'animal à une carence en vitamine E (Van Vleet, 1996).

La physiopathologie précise de la myopathie nutritionnelle n'est pas complètement élucidée et l'incidence de

cette maladie reste imprévisible (Van Vleet et Valentine, 2007), les poulains carencés ne présentant pas toujours des signes cliniques et les chevaux déclarés atteints n'étant pas nécessairement carencés (Löfstedt, 1997). Il est possible qu'il faille interpréter les taux de vitamine E et de sélénium en fonction du niveau de production des radicaux libres de l'animal concerné plutôt qu'en termes absolus. En absence de protection suffisante, les membranes cellulaires, lésées par les radicaux libres, sont incapables de maintenir divers gradients, notamment le gradient calcique.

Le calcium entre alors massivement dans la cellule, entraînant la cascade physiopathologique menant à la dégénérescence. La myopathie nutritionnelle est favorisée par un climat froid et un exercice inhabituel, ce qui suggère, à son origine ou dans son mécanisme, la contribution d'un déficit énergétique (Van Vleet et Valentine, 2007).

Chez les poulains, la myopathie nutritionnelle s'observe entre la naissance et l'âge d'un an et peut se manifester sous deux formes, selon qu'elle atteinte le muscle cardiaque ou les muscles squelettiques (Valberg et Hodgson, 2002). La forme cardiaque, souvent fatale en moins de 24 heures, entreprend le myocarde mais aussi parfois le diaphragme et les muscles intercostaux ainsi que, plus rarement, les autres muscles striés squelettiques. Les signes cliniques traduisent les lésions musculaires : faiblesse, décubitus, tachycardie et détresse respiratoire. La forme squelettique, dont l'évolution est plus progressive, entreprend généralement les muscles du cou, de l'épaule ainsi que les muscles gastrocnémiens, semi-tendineux, semi-membraneux et les biceps fémoraux. Les muscles intercostaux et le diaphragme peuvent être entrepris ainsi que les masséters et la langue. Le myocarde n'est que rarement atteint. Les signes cliniques sont plus variables que dans la forme cardiaque : faiblesse musculaire, raideur, décubitus, détresse respiratoire, impossibilité de téter et dysphagie (Löfstedt, 1997). La myopathie nutritionnelle se rencontre également chez des chevaux adultes qui présentent, sur le plan clinique, des signes musculaires (raideur, incapacité à se nourrir, port de tête bas), urinaires (myoglobinurie), circulatoires (œdèmes de la tête et du cou) et généraux (dépression). Les enzymes musculaires (CK) sont augmentées dans le sang.

À l'autopsie, on peut observer des lésions musculaires bilatérales avec un aspect bicolore, strié ou tigré, des muscles lésés. Les zones décolorées sont pâles, légèrement jaunâtres et d'aspect parfois sec. Lorsque le myocarde est atteint, c'est au niveau de la paroi ventriculaire gauche que les lésions sont le plus souvent présentes (Löfstedt, 1997). Il s'agit de bandes claires de myocarde nécrosé, calcifié, voire fibrosé dans les cas chroniques (Valberg et Hodgson, 2002). Les lésions histopathologiques sont de type polyphasique, multifocal avec dégénérescence hyaline, perte des striations, fragmentation du sarco-plasme, nécrose, calcification, afflux de macrophages et figures de régénération (Van Vleet, 1996). Alors que les fibres musculaires squelettiques abîmées régénèrent facilement, ce n'est pas le cas des fibres myocardiques qui sont remplacées par un tissu cicatriciel fibroconjonctif. Les trois caractéristiques histopathologiques qui permettent donc de reconnaître une myopathie nutritionnelle sont les suivantes : (i) un aspect polyphasique et multifocal, (ii) une minéralisation précoce des segments nécrosés mise en évidence par la coloration rouge d'Alizarine et (iii) une dégénérescence affectant surtout les fibres de type I (Van Vleet et Valentine, 2007).

3.2.3.3. les myopathies d'exercice

Les myopathies d'exercice sont connues chez les chevaux depuis plus de 100 ans sous des dénominations diverses telles que azoturie, *tying-up* et maladie du lundi. Plus adéquatement, il y a lieu de parler de rhabdomyolyses associées à l'effort (Art *et al.*, 2000 ; Van Vleet et Valentine 2007). Ces rhabdomyolyses s'observent chez des chevaux de toutes races et de toutes les disciplines sportives. En dépit de signes cliniques similaires, elles sont le dénominateur commun de plusieurs entités fondamentalement différentes quant à leur pathogénie (Valberg *et al.*, 1999).

Les signes cliniques sont variables. Ils vont de l'intolérance à l'effort jusqu'au refus et/ou l'impossibilité de bouger. Dans certains cas, on observe des douleurs musculaires lombosacrées accompagnées de sudation, d'une respiration superficielle et de tremblements musculaires (Van Vleet, 1996). La lésion fondamentale observée dans les rhabdomyolyses associées à l'effort est la dégénérescence

musculaire massive accompagnée de myoglobulinurie. Les myocytes préférentiellement atteints sont les fibres de type II (MacEwen et Hulland, 1986). Le diagnostic clinique est confirmé par une augmentation des taux sériques des enzymes musculaires et particulièrement des créatine-kinases (CK) (Beech, 1997 ; Art *et al.*, 2000).

Les myopathies d'exercice comprennent trois entités : la rhabdomyolyse sporadique, la rhabdomyolyse récurrente (ou récidivante) et la myopathie d'épuisement.

La rhabdomyolyse d'exercice sporadique est une maladie aiguë qui atteint les chevaux de façon sporadique pendant ou après un exercice violent, excessif ou inadapté. Le degré d'augmentation des CK sériques reflète l'étendue des lésions musculaires (Valberg et Hodgson, 2002). Cette myopathie semble liée à un déficit énergétique cellulaire (Art *et al.*, 2000) et/ou à un déséquilibre électrolytique avec hypokaliémie (Van Vleet et Valentine, 2007). Bien que les mêmes facteurs favorisants que ceux évoqués ci-dessous pour la rhabdomyolyse récidivante aient été suggérés, l'élément déterminant associé à la rhabdomyolyse sporadique est exclusivement un exercice excessif.

La rhabdomyolyse d'exercice récidivante est une maladie qui se traduit par des épisodes récurrents de myopathie chez des chevaux génétiquement sensibles suite à un dysfonctionnement sous-jacent de la cellule musculaire. Deux causes héréditaires de rhabdomyolyse d'exercice récidivante ont été identifiées à ce jour : une maladie de stockage appelée *polysaccharide storage myopathy* (PSSM) qui sera détaillée dans la section consacrée aux maladies de stockage, et une maladie des pur-sang, trotteurs et arabes associée à un défaut de régulation de la contraction musculaire qui s'exprime lorsqu'un jeune cheval sensible est soumis au stress que représente le travail (Ward *et al.*, 2000). Contrairement à la forme sporadique précitée, les épisodes de rhabdomyolyse sont souvent liés à une surexcitation du cheval plutôt qu'à un exercice excessif, l'intensité de l'exercice qui déclenche les symptômes étant souvent très faible. Les crises sont récurrentes mais le délai entre les crises est très variable. Cette myopathie est la plus fréquente chez les pur-sang de course. Elle se caractérise cliniquement par des douleurs musculaires et d'un point

de vue biochimique par une augmentation des CK sériques après l'exercice. La prévention du stress et un exercice quotidien semblent diminuer les crises chez les chevaux prédisposés. Différents facteurs favorisant ont été évoqués : des infections respiratoires même frustrées (Beech, 1997), un déséquilibre électrolytique consécutif à une carence ou à une sudation excessive, une carence en vitamine E-sélénium (Beech, 1997 ; Art *et al.*, 2000), des rations trop riches en hydrates de carbone (MacLeay *et al.*, 1999), un facteur hormonal (l'incidence des myopathies récidivantes est plus importante chez les femelles, les épisodes semblent, dans certains cas, liés aux chaleurs et des implants de progestérone peuvent diminuer la fréquence des épisodes) (MacLeay *et al.*, 1999), l'hypothyroïdie (Waldron-Mease, 1979) et des facteurs psychogéniques (MacLeay *et al.*, 1999 ; Art *et al.*, 2000). Par contre, l'ancienne théorie fondée sur l'acidose lactique est abandonnée. Ces facteurs prédisposants sont néanmoins régulièrement mis en doute, à l'exception du déséquilibre électrolytique. Le mécanisme physiopathologique incontesté est, une fois de plus, un défaut de régulation des taux intracellulaires de calcium avec, pour conséquence, hypercontraction, activation de protéases et de phospholipases et coagulation de la machinerie protéique contractile. Une quantité plus importante de calcium intracellulaire a d'ailleurs été dûment constatée dans des cellules musculaires arrondies de chevaux concernés par rapport aux chevaux normaux (Van Den Hoven *et al.*, 1986). La mutation causale n'a pas été identifiée à ce jour, mais son mode de transmission est clairement autosomal dominant (MacLeay *et al.*, 1999 ; Dranchak *et al.*, 2005). Il existe un test fonctionnel fiable pour dépister ou confirmer les chevaux génétiquement prédisposés. Ce test, *in vitro* sur base d'une biopsie, fait appel à une provocation à la caféine, à l'halothane ou au potassium (Dranchak *et al.*, 2005). La sensibilité des cellules musculaires à ces substances pour induire une contraction est augmentée chez les chevaux concernés par rapport aux chevaux sains. Toutes ces données rappellent l'hyperthermie maligne du porc. Néanmoins, il ne s'agirait pas de la même mutation ; le récepteur de la ryanodine du canal à calcium du réticulum sarcoplasmique est intact et fonctionnel chez le cheval (Lentz *et al.*, 1999 ; Ward *et al.*, 2000).

Incidentement, il est bon de retenir que beaucoup de pur-sang présentant cette rhabdomyolyse récidivante ont aussi développé des myopathies postanesthésiques.

Les lésions, semblables à celles signant les rhabdomyolyses sporadiques, entrent dans les muscles lombaires et fessiers qui apparaissent tuméfiés, congestifs et bicolores. Si l'animal a survécu deux ou trois jours, les muscles atteints peuvent apparaître plus pâles et secs à l'autopsie. L'examen histopathologique des muscles lésés permet d'observer une dégénérescence hyaline multifocale segmentaire avec fragmentation du cytoplasme. Dans un premier temps, ce sont les fibres de type II qui sont lésées, mais si l'atteinte est plus sévère, toutes les fibres peuvent être dégénérées localement (MacEwen et Hulland, 1986).

3.2.3.4. la myopathie de capture

Il s'agit d'une myopathie qui concerne plutôt le zèbre et les chevaux sauvages lors d'une capture avec immobilisation et/ou transport. Les signes cliniques comprennent de la faiblesse, des fibrillations musculaires, de l'ataxie et de la myoglobulinurie. Une acidose métabolique et de l'hyperthermie sont souvent associées. Cette maladie est souvent fatale. À l'autopsie, les muscles lésés sont bicolores ; ils sont parfois également œdémateux. Les lésions histologiques se caractérisent par une dégénérescence musculaire monophasique et multifocale avec afflux de macrophages, semblable à celles observées dans les myopathies d'exercice (Van Vleet, 1996 ; Van Vleet et Valentine, 2007).

3.2.3.5. les myopathies de stockage

Les myopathies de stockage (deux entités chez le cheval) se caractérisent par une accumulation de polysaccharides dans les fibres musculaires. Cette accumulation peut être responsable d'épisodes récurrents de rhabdomyolyse.

L'*equine polysaccharide storage myopathy* (PSSM) est une maladie héréditaire dont le mode de transmission est autosomal récessif et dont la mutation causale a été identifiée récemment (De La Corte *et al.*, 2002 ; MacCue *et al.*, 2008). Décrite tout d'abord chez le *Quarter Horse*, cette maladie est la conséquence d'une accumulation de polysaccharides anormaux dans les fibres musculaires, ces polysacchari-

des ne pouvant être que difficilement utilisés comme substrat énergétique (Firshman *et al.*, 2006). Rapportée ensuite chez le cheval de trait belge, cette myopathie doit être aujourd'hui considérée comme une maladie commune à beaucoup de races de chevaux et de poneys, même si l'incidence est plus importante chez les *Quarter Horse*, les croisés *Quarter Horse*, les chevaux de trait et les croisés trait (Valentine, 1999 ; Valentine et Cooper, 2005 ; Larcher *et al.*, 2008), c'est-à-dire chez des animaux dotés d'un tempérament calme, ce qui distingue cette entité de la rhabdomyolyse d'exercice récidivante qui affecte surtout les chevaux de sang (Valberg et Hodgson, 2002). Les chevaux peuvent être atteints à tout âge (Valentine et Cooper, 2005) et les signes cliniques, variables, sont assez typiques d'une atteinte musculaire : position campée, fasciculations musculaires, difficulté à engager les membres postérieurs ou à reculer, douleur, refus de bouger (Valentine, 1999). Ce sont surtout les membres postérieurs qui sont lésés mais le diaphragme peut également être atteint (Valentine *et al.*, 2002). Les enzymes musculaires (CK) sont généralement augmentées dans le sang. Dans les myocytes des chevaux atteints, les enzymes glycolytiques et glycoénergétiques ont une activité normale, ce qui suggère que l'accumulation de glycogène ne provient pas d'une incapacité de la cellule à le métaboliser (Valberg *et al.*, 1999). L'anomalie résulte plutôt de l'entrée de grandes quantités de glucose dans les cellules musculaires avec synthèse de beaucoup de glycogène mais aussi de polysaccharides anormaux, moins branchés (Firshman *et al.*, 2006). Une mutation a été identifiée au niveau de l'enzyme glycogène-synthase (MacCue *et al.*, 2008) La formation des polysaccharides anormaux résulte d'une activation de la glycogène-synthase mais sans augmentation parallèle de l'activité de l'enzyme branchant du glycogène, qui a néanmoins une structure et un fonctionnement normaux. Ce déséquilibre enzymatique a pour conséquence la formation de grandes chaînes linéaires de glycogène mais avec moins de branchements que lorsque l'entrée du glucose est normalement régulée (Valberg *et al.*, 1999 ; De La Corte *et al.*, 2002). Ces formes polysaccharidiques anormales ont tendance à s'accumuler. Un régime pauvre en hydrates de carbone et riche en graisses exerce un effet

préventif, probablement en diminuant la réponse glycémique postprandiale. Cette mesure diététique, combinée à un exercice régulier, diminue la fréquence d'apparition des épisodes de rhabdomyolyse (Valberg *et al.*, 1999 ; Zeyner *et al.*, 2006).

Les lésions histopathologiques caractéristiques de cette myopathie de stockage sont la présence d'une grande quantité de glycogène et d'inclusions anormales PAS-positives et amylose-résistantes dans les fibres de type II (Firshman *et al.*, 2006). Le diagnostic, réalisé à partir d'une biopsie du muscle semi-membraneux, est fondé sur l'observation simultanée de ces deux caractéristiques dans de nombreuses fibres (Valentine et Cooper, 2005). Ces lésions pathognomoniques peuvent être accompagnées d'autres atteintes musculaires: dégénérescence, présence de vacuoles optiquement vides, afflux de macrophages, figures de régénération, changements dans la taille des fibres musculaires ou présence de noyaux centraux (Valentine et Cooper, 2005 ; Firshman *et al.*, 2006).

La *Glycogen branching enzyme deficiency* (GBED), ou *amylopectinose* est une maladie de stockage atteignant les muscles striés, le myocarde et le foie décrite en 1999 chez le *Quarter Horse* et les croisés *Quarter Horse* (Render *et al.*, 1999). Il s'agit d'une maladie héréditaire dont le mode de transmission est autosomal et récessif (Sponseller *et al.*, 2003). La maladie se caractérise par une perte d'activité de l'enzyme branchant responsable de la formation de glycogène. Chez les chevaux normaux, la glycogène-synthase forme la chaîne linéaire du glycogène et la GBE est responsable de la structure branchée du glycogène qui permet la mise à disposition de résidus glucose terminaux rapidement mobilisables par la glycogène-phosphorylase (Valberg *et al.*, 2001). La perte d'activité de la GBE cause la synthèse de longues chaînes linéaires de glycogène avec seulement quelques points de branchement rappelant la structure de l'amylopectine (Sponseller *et al.*, 2003). Les tissus des poulains porteurs de la mutation sont donc dépourvus d'énergie rapidement mobilisable ce qui se traduit par de la mortalité fœtale avec avortement tardif, par une mortinatalité, ou par un syndrome néonatal caractérisé par de la faiblesse, un décubitus et une incapacité de téter. Les manifestations cliniques peuvent néanmoins apparaître

tre plus tardivement avec un tableau d'intense faiblesse ou une mort subite. Généralement les poulains porteurs de la mutation meurent ou sont euthanasiés avant l'âge de 18 semaines. L'analyse sanguine montre une leucopénie, une hypoglycémie et une augmentation des enzymes musculaires CK (Valberg *et al.*, 2001).

L'examen histopathologique après coloration de PAS révèle la présence d'amas denses de matériel pourpre, amorphe ou filamenteux, suggérant des polysaccharides anormaux avec absence totale de glycogène normal ; ces images de stockage peuvent être accompagnées de nécrose avec infiltrat de macrophages (Sponseller *et al.*, 2003).

3.2.3.6. les myopathies toxiques

La structure et la fonction des muscles striés squelettiques peuvent être altérées par de nombreuses substances chez les animaux de laboratoire et, de façon plus sporadique, chez l'animal domestique et chez l'homme. Chez le cheval, les seules myopathies d'origine toxique dûment décrites sont celles qui font suite à l'ingestion d'ionophores et de phytotoxines (MacLeay, 2004).

Les ionophores (monensine, salinomycine, narasin, lasalocid) sont des substances qui modifient les gradients ioniques transmembranaires. Parmi ceux-ci, la monensine, un antibiotique produit par la fermentation de *Streptomyces cinnamomensis*, est utilisée comme coccidiostatique chez la volaille et comme promoteur de croissance chez les ruminants (Whitlock, 1990). Le cheval est particulièrement sensible à la monensine (dose létale 50 : 2-3 mg/kg poids vif) (Whitlock, 1990 ; Bezerra *et al.*, 2000).

L'intoxication, généralement accidentelle, est consécutive à l'ingestion d'aliments pour ruminants ou à une contamination fortuite des aliments pour chevaux (Hall, 2001). La monensine est un complexe cationique liposoluble qui cause l'entrée massive de sodium et d'eau dans la cellule. Comme le fonctionnement de la pompe à calcium dépend du gradient électrolytique, le calcium entre alors en grandes quantités dans la cellule. Les mitochondries concentrent ce calcium jusqu'à saturation, ce qui entrave les phosphorylations oxydatives et, donc, la production d'ATP, et cause leur dilatation progressive par effet osmotique. À terme, les mitochondries se

rompent, libérant de ce fait tout le calcium accumulé, ce qui provoque une hypercontraction et l'activation des enzymes précitées qui conduisent à la coagulation du matériel protéique constituant la machinerie contractile (Mollenhauer *et al.*, 1981 ; Whitlock, 1990 ; Van Vleet et Valentine, 2007).

Les signes cliniques associés à l'intoxication par les ionophores sont à la fois généraux et moteurs : anorexie, myasthénie, raideur, tremblements, incoordination, sudation, ataxie, polypnée, dyspnée, arythmie cardiaque, décubitus et mort. De la myoglobulinurie et une augmentation des CK accompagnent ce tableau clinique (Matsuoka, 1976 ; Whitlock, 1990 ; Bezerra *et al.*, 2000). Les lésions macroscopiques telles qu'on les observe à l'autopsie, lorsqu'elles sont visibles, se caractérisent par un aspect bicolore du myocarde ventriculaire (Matsuoka, 1976) et la présence de zones symétriques de décoloration des muscles striés squelettiques des membres postérieurs et des épaules (Bezerra *et al.*, 2000 ; Van Vleet et Valentine, 2007). Certains auteurs rapportent une atteinte préférentielle des muscles respiratoires et de posture à métabolisme plutôt oxydatif (Finno *et al.*, 2006). Les lésions histopathologiques consistent en une dégénérescence musculaire segmentaire, multifocale et monophasique, lors d'une exposition unique aux ionophores, avec afflux de macrophages. Les deux types de fibres sont atteints (Van Vleet et Valentine, 2007). Les lésions musculaires squelettiques peuvent régénérer, contrairement aux lésions myocardiques qui donnent lieu à la mise en place d'un tissu cicatriciel (Muyllé *et al.*, 1981). Les lésions ultrastructurales les plus précoces montrent des altérations mitochondriales avec dilatations et ruptures. Des gouttelettes lipidiques ont également été observées dans les fibres myocardiques atteintes (Mollenhauer *et al.*, 1981).

Les phytotoxines. La plante *Cassia Occidentalis*, aussi dénommée *Senna occidentalis*, est tenue pour responsable d'un syndrome caractérisé par de la diarrhée, une démarche raide, de l'incoordination, de la faiblesse, un décubitus, une myoglobulinurie et une augmentation des CK ; cette intoxication peut être fatale en quelques jours (Martin *et al.*, 1981 ; Whitlock, 1990). Cette plante n'existe pas en Europe, mais bien en Amérique du Nord où son appétence est augmentée par les

gelées. L'examen nécropsique révèle un aspect pâle de certains muscles. Les lésions microscopiques sont classiques avec dégénérescence segmentaire, multifocale et monophasique. Le myocarde peut être atteint également (Whitlock, 1990). L'intoxication par *Senna* est utilisée chez les oiseaux comme modèle expérimental de myopathie mitochondriale (Calore *et al.*, 1997 ; Cavaliere *et al.*, 1997). La toxine spécifique n'a pas été identifiée à ce jour (Van Vleet et Valentine, 2007). Les plantes du genre *Eupatorium spp.* (particulièrement *E. rugosum*, également dénommée *Aristolochie*) sont également tenues pour responsables d'un syndrome caractérisé par de l'asthénie, des fasciculations musculaires, des coliques, une obstruction oesophagienne, une myoglobulinurie et une augmentation des CK (Whitlock, 1990). La substance toxique, le trémétol ou trémétone, est un alcool de haut poids moléculaire qui cause des lésions du myocarde et des muscles striés squelettiques, principalement les muscles respiratoires et de posture (Finno *et al.*, 2006). Les lésions microscopiques sont classiques, quoique certains auteurs soulignent la présence d'une minéralisation des fibres myocardiques avec un infiltrat de cellules mononucléées (Finno *et al.*, 2006). Le trémétol peut être retrouvé dans d'autres plantes (Beier *et al.*, 1993) et reste biologiquement actif dans les fourrages (Valberg et Hodgson, 2002).

Dans cette section relative aux myopathies toxiques, il ne faut pas négliger certaines substances pouvant exercer une toxicité locale lors d'injections intramusculaires. Par exemple, des injections intramusculaires répétées d'ivermectine (ivomec®) causent des lésions de dégénérescence focale, avec infiltration inflammatoire et, à terme, prolifération de tissu fibreux (Kilgore *et al.*, 1983).

3.2.3.7. les myopathies d'origine circulatoire (ischémique)

Les séquelles d'une ischémie sur les fibres musculaires dépendent avant tout de sa durée. Après une hypoxie tissulaire de quelques heures, on observe une coagulation des protéines contractiles des myofibrilles, tandis que les autres structures cellulaires sont préservées. La régénération par formation de myotubes permet de restaurer une structure et une fonction normales en vingt jours environ. Si

l'ischémie dure entre six et vingt-quatre heures, on observe une nécrose multifocale des fibres et des noyaux des cellules satellites. La capacité de régénération ultérieure est moindre et l'observation histologique révèle un « patchwork » de cellules normales, de fibres régénérées et de petites zones fibreuses cicatricielles. Au-delà de vingt-quatre heures, toutes les fibres du territoire ischémié sont nécrosées ; les lames basales sont lésées, ce qui entraîne des séquelles définitives avec une perte de fonction et une réaction cicatricielle fibreuse (Van Vleet et Valentine, 2007). Parmi les myopathies d'origine ischémique, on peut citer deux entités : les myoneuropathies postanesthésiques (localisées ou généralisées) et les myopathies post-thrombotiques. L'incidence des myopathies postanesthésiques a augmenté très largement depuis l'utilisation des anesthésies gazeuses, particulièrement à l'halothane. Elles peuvent se présenter sous deux formes : localisée ou généralisée, cette dernière étant assez similaire à l'hyperthermie maligne décrite chez l'homme et chez le porc (Manley *et al.*, 1983). Dans les deux formes, on note une augmentation des CK dans le sang.

La myopathie postanesthésique localisée est une maladie qui entretient les muscles en contact avec des surfaces dures ou les muscles dont la vascularisation est entravée à la suite d'une position anormale. Elle affecte plus spécifiquement les chevaux sportifs, bien musclés, de tous âges, après une anesthésie à l'halothane avec un décubitus latéral ou dorsal prolongé. Les muscles les plus fréquemment lésés sont le triceps, le deltoïde, le masséter, les extenseurs postérieurs et même les adducteurs et les fessiers lors de décubitus dorsal (Lindsay *et al.*, 1989 ; Valberg et Hodgson, 2002). Une atteinte concomitante des nerfs périphériques ne peut pas être écartée (Hennig et Court, 1991). Les muscles atteints sont tuméfiés, chauds et douloureux à la palpation. Le cheval évite de prendre appui sur le membre lésé et peut présenter de l'ataxie, voire un décubitus. Le pronostic est généralement bon et le cheval récupère en quelques heures ou quelques jours. Cette myopathie post-anesthésique localisée résulte de l'ischémie consécutive à la compression locale des masses musculaires et à l'hypotension systémique liée à l'anesthésie. L'augmentation de l'efflux de lac-

tate à partir des muscles comprimés confirme que l'oxygénation est moins bonne chez les chevaux anesthésiés à l'halothane (Lindsay *et al.*, 1989). Le risque de myopathie post-anesthésique augmente si la pression artérielle descend en dessous de 60 mmHg pendant plusieurs heures au cours d'une anesthésie gazeuse (Valberg et Hodgson, 2002). Une production accrue de radicaux libres au cours de la phase de reperfusion post-ischémique pourrait également intervenir dans la genèse des lésions (Serteyn *et al.*, 1994). L'examen nécropsique révèle des muscles de couleur sombre. L'examen microscopique met en évidence des fibres dégénérées, des fibres régénérées, des foyers de cicatrification fibreuse et la présence occasionnelle de fibres en anneaux, ce qui suggère une atteinte nerveuse. Les altérations morphologiques précoces (dilatations mitochondriales, séparation des myofibrilles) des fibres de type II précèdent celles des fibres de type I (Hodgson, 1999). Si l'ischémie persiste, toutes les fibres exhibent de la dégénérescence hyaline et des fragmentations. L'atteinte plus précoce des fibres de type II pourrait s'expliquer par le fait qu'elles sont irriguées par des capillaires moins nombreux que les fibres de type I de même taille (Van Vleet et Valentine, 2007).

La myopathie post-anesthésique généralisée, également dénommée hyperthermie maligne, se caractérise par une hyperthermie et une acidose associées à une nécrose musculaire localisée, plus particulièrement aux membres postérieurs suite à une anesthésie gazeuse à l'halothane. Les signes cliniques incluent une anxiété, de la tachycardie, de la tachypnée, de la sudation et une myoglobinurie (Hennig et Court, 1991). Dans certains cas, la température corporelle augmente déjà pendant l'anesthésie, de même qu'apparaissent des contractures musculaires et une acidose métabolique (Manley *et al.*, 1983). Le pronostic est réservé. Dans cette forme généralisée, l'hypotension artérielle systémique et la compression de la forme localisée seraient accompagnées de perturbations systémiques consécutives au stress de l'anesthésie et à la sensibilité des cellules musculaires aux agents anesthésiques ou relaxants tels que l'halothane et la succinylcholine. Sur un plan physiopathologique et par analogie avec le porc et l'homme,

on postule l'existence d'un excès de libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique, lequel induit des contractures musculaires et produit de la chaleur (Valberg et Hodgson, 2002). D'autre part, chez les chevaux, il existerait une association entre la myopathie d'exercice, la myopathie post-anesthésique et l'hyperthermie maligne. Cette association supposée repose sur les résultats livrés par le test fonctionnel qui utilise la provocation d'une biopsie musculaire par la caféine : chez les chevaux sensibles, les fibres musculaires se contractent à des concentrations plus faibles que chez les chevaux normaux (Manley *et al.*, 1983). Une composante génétique a été évoquée (Van Vleet, 1996).

La myopathie post-thrombotique. Lors de thrombose sténosante ou occlusive d'une artère importante irriguant un membre, celui-ci devient froid, avec perte du pouls artériel, perte de la sudation cutanée et boiterie (Reef *et al.*, 1987). Ces conséquences peuvent n'être que transitoires du fait du développement d'une circulation collatérale. On peut néanmoins observer de la dégénérescence musculaire mais la régénération est rapide et complète. La cause la plus fréquente d'un tel syndrome est une endartérite thrombosante d'origine parasitaire, due à *Strongylus vulgaris* (Van Vleet et Valentine, 2007).

3.2.3.8. la myopathie atypique

Décrite pour la première fois en 1939 en Grande-Bretagne (Bowen et Craig, 1942), c'est en 1984, suite à une série de cas survenus en Ecosse (Hosie *et al.*, 1986), que cette maladie a été reconnue comme une entité spécifique. Depuis, elle a été rapportée dans de nombreux pays, sous diverses dénominations, dont myoglobinurie atypique (anonyme, 1985), myopathie saisonnière de pâture ou rhabdomyolyse de pâture (Finno *et al.*, 2006). Depuis l'automne 2000, plusieurs dizaines de cas ont été identifiés en Belgique (Delguste *et al.*, 2002 ; Votion *et al.*, 2003 ; Cassart *et al.*, 2007).

Le terme « atypique » fait référence au caractère tout à fait inhabituel de ses conditions d'apparition. En effet, elle atteint des chevaux et des poneys en prairie, peu ou pas supplémentés, n'ayant fourni aucun exercice, et sans carence significative en vitamine E et/ou sélénium (Delguste *et al.*, 2002). Cette maladie présente un caractè-

rière saisonnier. Elle est observée au printemps ou en automne, dans des conditions climatiques humides. Le tableau clinique se caractérise par de la raideur, des tremblements, une difficulté à se déplacer, un décubitus, de la myoglobulinurie, de la tachycardie, de la polypnée et/ou dyspnée, de la sudation et parfois des douleurs musculaires. (Brandt *et al.*, 1997 ; Delguste *et al.*, 2002). L'issue est fatale dans environ 80 % des cas (Votion *et al.*, 2003) et la mort survient 12 à 72 heures après l'apparition des premiers signes cliniques. Une augmentation spectaculaire des CK est toujours observée. A l'autopsie, les lésions musculaires sont rarement visibles. Dans quelques cas, on observe un aspect bicolore de certains muscles squelettiques (dans la région de l'épaule et du cou surtout, parfois au niveau des fessiers, des intercostaux et/ou du diaphragme) et éventuellement du myocarde (Delguste *et al.*, 2002). Les lésions microscopiques révèlent une atteinte préférentielle mais non exhaustive des fibres de type I ; les muscles cibles étant les muscles posturaux et respiratoires, particulièrement riches en fibres de type I (Votion *et al.*, 2003). Ces lésions histopathologiques sont caractérisées par une dégénérescence segmentaire multifocale plutôt monophasique des fibres musculaires striées squelettiques, un afflux occasionnel de macrophages et la présence de gouttelettes lipidiques dans le sarcoplasme (Harris et Whitwell, 1990 ; Cassart *et al.*, 2007).

Le myocarde peut également présenter des lésions microscopiques avec dégénérescence plutôt granuleuse, présence de gouttelettes lipidiques et éventuellement afflux de macrophages. La mort est soit la conséquence directe d'une défaillance cardiaque, soit est due à l'asphyxie consécutive à l'œdème pulmonaire secondaire à l'insuffisance cardiaque et à l'atteinte des muscles respiratoires. L'étiologie est inconnue, l'hypothèse d'une atteinte primaire mitochondriale a néanmoins été avancée sur base des lésions microscopiques et ultrastructurales. Cette hypothèse est compatible avec une origine toxique au sens le plus large (Cassart *et al.*, 2007). Récemment, une déficience multiple (acquise) en acétyl coenzyme A dés-hydrogénases mitochondriales a été identifiée chez des chevaux atteints de myopathie atypique, confirmant ainsi un dysfonctionnement mitochon-

drial (Westermann *et al.*, 2008). Une autre hypothèse, suggérant l'intervention de germes anaérobies de type *Clostridium*, a également été évoquée (Gerber *et al.*, 2006). Le diagnostic de cette myopathie atypique est basé sur l'anamnèse, les signes cliniques et les lésions microscopiques (Votion *et al.*, 2003).

3.3. Les lésions inflammatoires et tumorales (caractérisées par un infiltrat interstitiel)

3.3.1. Les lésions inflammatoires ou myosites

Les processus inflammatoires du muscle strié squelettique entreprennent le tissu interstitiel avec, par voie de conséquence, des altérations secondaires des myofibrilles (Van Vleet, 1996). Curieusement, le diagnostic différentiel entre myosite et myopathie dégénérative peut s'avérer difficile, surtout dans les cas moins aigus, puisque la réaction inflammatoire induit des altérations dégénératives secondaires et que, à l'inverse, les altérations dégénératives du muscle entraînent une infiltration secondaire de l'interstitium par des cellules de l'inflammation (Van Vleet et Valentine, 2007). Généralement, les myosites primitives, dont il sera question dans cette section, sont associées à des infections bactériennes, virales ou parasitaires. Elles peuvent également être à médiation immunitaire (De Girolami et Anthony, 2000).

3.3.1.1. les myosites bactériennes

La myosite clostridienne du cheval, également dénommée cellulite anaérobie, œdème malin ou gangrène gazeuse (MacLeay, 2004) est souvent secondaire. Elle peut faire suite à des injections intramusculaires (Vengust *et al.*, 2003) ou accidentellement péricaveuses (Peek *et al.*, 2003), à des blessures, à une intervention chirurgicale (castration) ou au part (MacLeay, 2004). Lors de myosite secondaire à une injection intramusculaire, la technique d'injection est moins en cause que la substance injectée. Ainsi l'association flunixinéméglumine, l'ivermectine, la phénylbutazone, les antihistaminiques, les complexes vitaminés, les prostaglandines synthétiques et certains vaccins sont connus pour n'être pas dénués de risque (Vengust *et al.*, 2003). Les localisations les plus fréquentes des

myosites clostridiennes sont les sites d'injection ou les endroits exposés aux traumatismes comme le cou, les muscles fessiers, les semi-tendineux et les semi-membraneux (Peek *et al.*, 2003). Chez le cheval, les agents anaérobies les plus fréquents sont, par ordre décroissant, *Clostridium perfringens*, *C. septicum*, *C. chauvoei*, *C. sordellii*, *C. novyi* et *C. fallax* (Peek *et al.*, 2003 ; Vengust *et al.*, 2003 ; Van Vleet et Valentine, 2007). La question de savoir si les clostridies incriminées ou leurs spores sont réellement inoculées ou si elles dérivent de spores préinstallées que des conditions particulières ont réactivées reste difficile à trancher (Vengust *et al.*, 2003). Lors de blessures, il est aisé d'imaginer une contamination par les spores de clostridies présentes dans la terre et les matières fécales. Pour les myosites associées à des sites d'injection, certains auteurs suggèrent que des spores dormantes, arrivées dans les muscles via le foie et la circulation à partir du tractus digestif, pourraient germer et proliférer si le tissu musculaire est moins bien oxygéné (Vengust *et al.*, 2003 ; Van Vleet et Valentine, 2007). La prolifération des clostridies entraîne la libération de toxines responsables d'une nécrose musculaire locale et d'une toxémie. La nature des toxines varie selon le type de clostridies mais les toxines nécrosantes (lécithinases) et hémolytiques (hémolysines) sont les plus dommageables (Valberg et Hodgson, 2002). Les signes cliniques apparaissent rapidement et sont intenses : tuméfaction musculaire avec douleur et chaleur au début, rapidement suivies de froideur, d'insensibilité ou de crépitements sous-cutanés. Lorsque les lésions sont ouvertes, il peut y avoir un écoulement d'exsudat brunâtre, séro-hémorragique et malodorant. Ces altérations locales sont accompagnées de signes généraux : fièvre, anorexie, asthénie, ataxie, tachypnée, dyspnée, tremblements et décubitus. Dans les cas les plus graves, la mort par toxémie peut intervenir dans un délai de 24 à 48 heures. Le pronostic est généralement sombre et la mortalité élevée (Rebhun *et al.*, 1985). En outre, les animaux morts de toxémie clostridienne présentent un gonflement rapide du cadavre avec autolyse, crépitements sous-cutanés et présence d'un exsudat séro-hémorragique brunâtre dans les muscles qui dégagent une odeur de beurre rance. Ces lésions locales sont accompagnées des lésions générales caractéristiques de toxémie.

Les lésions microscopiques consistent en de larges zones de nécrose avec, en périphérie, une dégénérescence des fibres musculaires accompagnée d'œdème, de polymorphonucléaires neutrophiles et de colonies bactériennes (Van Vleet et Valentine, 2007).

Les myosites à *Streptococcus equi equi*. Célèbre pour être responsable de la gourme, cette bactérie est également capable de causer plusieurs entités pathologiques affectant la musculature striée : un purpura hémorragique, une atrophie lombo-fessière et une rhabdomyolyse aiguë sévère.

Le purpura hémorragique. Lors d'exposition à, ou de vaccination contre *S. equi equi*, les chevaux peuvent développer une vasculite thrombotique sévère et généralisée caractérisée par la présence d'infarcti de la peau, du tractus gastro-intestinal, des poumons et des muscles. Cette vasculite est due à la formation et au dépôt de complexes immuns constitués d'Ig A et de la protéine streptococcique M. Il s'agit d'une hypersensibilité de type 3 (Valberg et Hodgson, 2002). Les signes cliniques sont généraux. On observe de la fièvre, de l'asthénie, de l'anorexie, de la douleur musculaire, une démarche raide, une augmentation des CK et une leucocytose neutrophilique (Freestone et Carlson, 1991). À l'autopsie, on observe un purpura et des infarcti hémorragiques dans différents organes et dans les muscles striés. Microscopiquement, au niveau du tissu musculaire, on note une nécrose des fibres musculaires avec hémorragies et présence d'un infiltrat lymphocytaire en périphérie des infarcti, une nécrose fibrinoïde des parois vasculaires et des réactions de vasculite aiguë (Valentine *et al.*, 2002).

L'atrophie lombo-fessière. Il s'agit d'une seconde forme de myosite à médiation immunitaire liée à une exposition à *S. equi equi*. Cette maladie est décrite chez les *Quarter Horse*. La réaction immunopathologique fait intervenir les Ig G et serait consécutive à une similarité antigénique entre la protéine M de certains streptocoques et la myosine (MacLeay, 2004). Les manifestations cliniques consistent en une fonte des muscles fessiers et lombaires en une à deux semaines avec augmentation concomitante des CK. Les animaux conservent un bon état général. L'examen histopathologique des muscles atteints révèle une atrophie des fibres musculaires (surtout

de type II), la présence d'un infiltrat inflammatoire diffus et d'une vasculite inflammatoire ainsi que des foyers de dégénérescence et de régénération (Valberg et Hodgson, 2002).

La rhabdomyolyse aiguë. Cette maladie est la complication fatale d'une infection à *S. equi equi* chez de jeunes chevaux *Quarter Horse*. Sa physiopathologie n'est pas claire et les signes cliniques sont ceux d'un choc toxinique. Il pourrait s'agir d'une stimulation non spécifique des lymphocytes T par les superantigènes streptococciques avec libération massive de cytokines inflammatoires. Le scénario inclut une bactériémie suivie d'une multiplication locale des streptocoques produisant des exotoxines ou des protéases dans les muscles (Sponseller *et al.*, 2005). Sur le plan symptomatologique, on observe de la fièvre, de la raideur, une augmentation des CK, un décubitus, puis la mort. À l'autopsie, on note des zones pâles au niveau des muscles semi-membraneux, semi-tendineux, fessiers, quadriceps fémoraux et laryngés. Les lésions microscopiques consistent en une myonécrose avec infiltration de macrophages.

Les myosites abcédatives. Ces lésions peuvent être d'origine hématogène ou consécutives à une inoculation ou à l'extension d'un foyer voisin (MacLeay, 2004 ; Van Vleet et Valentine, 2007). *Staphylococcus aureus*, un des agents étiologiques les plus fréquents, peut être responsable de l'apparition d'abcès ou de granulomes dans les régions cervicale et pectorale lors d'infections persistantes. Les lésions microscopiques sont assez semblables à celles observées dans les cas de botriomyose avec, au centre, des colonies bactériennes entourées d'un matériel protéique puis d'un infiltrat inflammatoire constitué de neutrophiles, de lymphocytes, de macrophages et, dans la partie la plus externe, de tissu fibreux lâche. Les fibres musculaires montrent de la dégénérescence et/ou de l'atrophie (Van Vleet et Valentine, 2007).

Corynebacterium pseudotuberculosis et *Streptococcus equi zooepidemicus* peuvent également être responsables de lésions abcédatives. Les signes cliniques sont variables, soit localisés avec gonflement, chaleur et douleur, soit généralisés avec fièvre, anorexie, asthénie et amaigrissement (MacLeay, 2004). Des lésions musculaires suppurées ont également été associées à une infection par *Salmonella infantum*,

chez un cheval *Quarter Horse* de cinq ans présentant des nodules au niveau du cou et des épaules (Pellegrini-Masini *et al.*, 2004).

3.3.1.2. Les myosites virales

Des nécroses musculaires et cardiaques sont parfois associées à des maladies virales dues au virus influenza A ou à l'herpès virus 1 (EHV1) ou encore au virus de l'anémie infectieuse équine. Il s'agit d'une des manifestations locales d'une atteinte systémique. En plus des signes cliniques spécifiques à chaque virus, on observe des myalgies, une myoglobulinurie, une augmentation des CK et de la raideur musculaire (Valberg et Hodgson, 2002). L'examen microscopique des muscles met en évidence une dégénérescence des fibres, de l'œdème et un infiltrat inflammatoire aigu à subaigu (Freestone et Carlson, 1991).

3.3.1.3. Les myosites parasitaires

Les sarcocystes. Il existe deux espèces de sarcocystes à tropisme musculaire chez le cheval : *Sarcocystis bertrami* en Europe et *Sarcocystis fayeri* aux Etats-Unis. La prévalence de l'infestation est élevée mais elle ne provoque que rarement des signes cliniques chez l'hôte intermédiaire (Traub-Dargatz *et al.*, 1994). L'infestation provient d'une contamination de la nourriture, de l'herbe, par des matières fécales de carnivores et plus particulièrement de chiens (Valberg et Hodgson, 2002). Ces parasites ont une reproduction asexuée dans les endothéliums vasculaires et dans les myocytes des hôtes intermédiaires où ils forment de petits kystes qui peuvent persister pendant de longues périodes (Van Vleet et Valentine, 2007). Lors d'infestation sévère, les signes cliniques peuvent être de deux types : (i) fièvre, pétéchies, œdème, anémie, ictère pendant la période parasitémique ou (ii) faiblesse musculaire, boiterie, raideur, fasciculations, troubles de la mastication et de la déglutition, léthargie et amaigrissement (Freestone et Carlson, 1991 ; Traub-Dargatz *et al.*, 1994). Les lésions histopathologiques comprennent une dégénérescence musculaire et la présence de kystes parasitaires ceinturés par un infiltrat inflammatoire de macrophages (Traub-Dargatz *et al.*, 1994).

Les nématodes. Le seul nématode connu pouvant coloniser les fibres musculaires du cheval est *Trichinella spi-*

ralis mais cette infestation est rare et asymptomatique (MacLeay, 2004). Un cas d'infestation d'un cheval par un nématode appelé « *hayckonemalike* » a été rapporté en Suisse avec atteinte des masséters, de la langue et des muscles du poitrail (Eckert et Ossent, 2006).

3.3.2. Les lésions néoplasiques ou tumeurs

Les tumeurs présentes dans les muscles sont soit primitives, soit métastatiques. Les tumeurs primitives du muscle trouvent leur origine dans la fibre musculaire mais aussi dans les cellules mésenchymateuses de l'interstitium (Van Vleet et Valentine, 2007). Les tumeurs primaires de la fibre musculaire striée squelettique sont le rhabdomyome et le rhabdomyosarcome. Ces deux tumeurs sont extrêmement rares ; les rhabdomyosarcomes seraient néanmoins deux fois plus fréquents que les tumeurs bénignes, toutes espèces confondues. Cette rareté engendre une difficulté à les caractériser. Chez le cheval, seul un cas de rhabdomyome diaphragmatique de type kystique a été rapporté chez une pouliche de deux ans (Cooper et Valentine, 2002).

Quant aux rhabdomyosarcomes, ils sont généralement localisés au niveau de la tête, du cou et des membres ; ces tumeurs malignes apparaissent souvent sur d'anciennes lésions musculaires avec cicatrisation (MacLeay, 2004). Histologiquement, le rhabdomyome est constitué de grandes cellules polygonales à cytoplasme très éosinophile abondant avec ou sans striations. Les caractères histologiques qui les différencient du tissu musculaire strié squelettique normal sont la variabilité de la taille des cellules, l'absence éventuelle de striations et un léger pléomorphisme nucléaire. Le rhabdomyosarcome se caractérise par des cellules plus petites, un grand pléomorphisme cellulaire, l'absence de striations, la présence de cellules multinucléées avec noyaux périphériques et un cytoplasme moins abondant et plus pâle (Cooper et Valentine, 2002).

Des tumeurs peuvent également se développer à partir des vaisseaux sanguins du muscle ; il s'agit d'une prolifération de cellules allongées de nature endothéliale, formant des conduits vasculaires irréguliers. Ces

tumeurs bénignes, les hémangiomes, ou malignes, les hémangiosarcomes, ont généralement un aspect hémorragique et peuvent être confondus avec un hématome intramusculaire. Les rares cas décrits chez le cheval sont des hémangiosarcomes (Cooper et Valentine, 2002).

On décrit également une tumeur musculaire bénigne impliquant les cellules adipeuses : le lipome infiltrant. Il s'agit d'une prolifération d'adipocytes bien différenciés s'infiltrant non seulement entre les faisceaux musculaires mais aussi entre les myocytes (Van Vleet et Valentine, 2007).

Des tumeurs métastatiques peuvent également être observées ; il s'agit de tumeurs malignes dont l'origine n'est pas le tissu musculaire, et qui colonisent le tissu interstitiel plutôt que le tissu musculaire (Van Vleet et Valentine, 2007). Chez le cheval, des métastases par contiguïté de mélanomes et de carcinomes à cellules squameuses ont notamment été observées dans les muscles de l'arrière-main (observation personnelle).

3.4. Les affections musculaires dénuées d'expression morphologique typique

3.4.1. L'arthrogrypose (rigidité articulaire congénitale)

Cette maladie, qui peut entreprendre un ou plusieurs membres du poulain nouveau-né, est d'origine neurogénique. Elle se caractérise par une diminution du nombre ou par des anomalies des neurones moteurs des cornes ventrales de la moelle épinière. L'affection est généralement bilatérale et létale *in utero* sauf dans de rares cas où elle est unilatérale et où le poulain naît vivant. Macroscopiquement, on perçoit un déficit de masse musculaire sur le, ou les, membre(s) atteint(s). Dans certains cas, la masse musculaire semble normale de loin mais un examen détaillé révèle que le tissu musculaire est remplacé par du tissu adipeux. Plusieurs images histopathologiques sont possibles : des faisceaux musculaires normaux, des faisceaux constitués de fibres atrophiées ou des faisceaux composés d'un mélange de fibres anormalement petites qui jouxtent des fibres d'aspect hypertrophique. Dans tous les cas cependant, les faisceaux sont séparés les uns des autres par un abondant tissu

adipeux avec présence de tissu fibreux au voisinage des articulations. Il faut également noter une tendance au regroupement de fibres de même type, probablement lié à une innervation collatérale (Mayhew, 1984 ; Van Vleet et Valentine, 2007).

3.4.2. L'hypocalcémie

Il s'agit d'une maladie affectant le tonus musculaire. Les signes cliniques sont assez similaires à ceux qui se manifestent lors de tétanos, avec augmentation du tonus musculaire, raideurs, ataxie postérieure, fasciculations musculaires et trismus. Sur le plan général, on observe de la dysphagie, une dilatation des naseaux, de la salivation, de l'anxiété, de la sudation, de la tachycardie, des arythmies cardiaques, des convulsions et éventuellement un coma, puis la mort (Valberg et Hodgson, 2002). Cette maladie a reçu diverses appellations telles que « tétanie de lactation », « tétanie de transport », « hypocalcémie idiopathique » ou encore « éclampsie ». Typiquement, elle affecte les juments en lactation (Baird, 1971). Un exercice prolongé ou un transport peuvent favoriser le déclenchement de la maladie. L'anamnèse, les signes cliniques et l'hypocalcémie, confirmée par une analyse sanguine ou par un test thérapeutique avec disparition des symptômes suite à l'administration intraveineuse de calcium, permettent de poser le diagnostic. Cette maladie n'entraîne aucune altération morphologique.

3.4.3. La myotonie

Cette maladie du tonus musculaire se caractérise par une contraction anormalement prolongée de la musculature striée squelettique en réponse à une stimulation. Chez le cheval, bien que la maladie soit congénitale, les premiers signes cliniques apparaissent entre la naissance et l'âge de deux ans. Le plus souvent, elle est détectée entre deux et quatre mois.

La myotonie est la conséquence d'une anomalie de la conduction électrique à travers la membrane de la fibre musculaire suite à des dysfonctionnements des canaux à ions. Chez le cheval, l'étiologie précise reste indéterminée (Van Vleet et Valentine, 2007). Bien que peu de cas aient été répertoriés chez le cheval, l'incidence semble être plus grande chez les *Quarter Horse*, les pur-sang et les trotteurs (Valberg et

Hodgson, 2002). Les quatre membres peuvent être affectés mais les membres postérieurs le sont plus fréquemment. Les poulains atteints ont une démarche anormale avec raideur mais aussi parfois asthénie et difficulté à se relever. À l'examen clinique, la stimulation musculaire par percussion induit une contraction musculaire localisée prolongée d'une minute ou plus, créant une impression de « fossette » entre le ou les muscles atteints et les autres muscles (Hodgson, 1999).

Macroscopiquement, les muscles entrepris peuvent être soit augmentés de volume, soit atrophiés. L'augmentation de volume est liée à la présence de dépôts graisseux et fibreux surajoutés. Le diagnostic de certitude de la myotonie est basé sur l'électromyogramme (Jamison *et al.*, 1987).

L'examen histopathologique révèle des modifications très diverses. De surcroît, tous les muscles fonctionnellement défaillants ne présentent pas nécessairement des lésions (Valberg et Hodgson, 2002). Les lésions microscopiques les plus fréquemment observées consistent en une grande variation de la taille et de la forme des fibres, une modification de la proportion relative des divers types de fibres à l'avantage des fibres de type I et, parfois, un regroupement des fibres de même type. On observe également des masses sarcoplasmiques pâles, la présence de noyaux internes, de grandes cellules incomplètement cloisonnées suggérant des subdivisions incomplètes, quelques images de dégénérescence segmentaire, la présence de petites vacuoles claires, de rares fibres en anneaux et un épaississement des tissus interstitiels périnysial et endomysial (Jamison *et al.*, 1987 ; Valberg et Hodgson, 2002 ; Van Vleet et Valentine, 2007).

Des signes cliniques comparables à des épisodes de myotonie et associés à une procidence de la troisième paupière ont été rapportés chez le cheval dans des cas d'infestation massive par des tiques dans les oreilles (Madigan *et al.*, 1995).

3.4.4. L'hyperkaliémie périodique paralysante

Cette entité, également dénommée « syndrome paramyotonique », peut également être classée parmi les myopathies consécutives à des dysfonctionnements des canaux à ions (Van

Vleet et Valentine, 2007). Cette maladie, héréditaire, dont la transmission se fait selon un mode autosomal dominant (Naylor, 1997), affecte les chevaux *Quarter Horse*, *Paint*, *Apaloosa* et croisés *Quarter Horse*. Une recherche généalogique a en effet permis de remonter à un seul étalon *Quarter Horse*, baptisé « *Impressive* », ce qui explique la dénomination occasionnelle de « *Impressive disease* » (MacLeay, 2004).

Cette maladie est la conséquence d'une mutation dans un domaine transmembranaire de la sous-unité alpha du canal à ion sodium entraînant une durée d'ouverture allongée (Naylor, 1994). Chez les chevaux normaux, l'entrée de sodium (Na) par les canaux à ions dans la cellule musculaire permet une dépolarisation membranaire ; lorsque la membrane est dépolarisée, les canaux à ions Na se ferment et les canaux à ions K s'ouvrent pour initier la repolarisation membranaire par sortie des ions potassium. Chez les chevaux atteints, les canaux à ions Na restant ouverts, le potentiel de membrane diminue, entraînant un état de dépolarisation permanente où le potentiel membranaire de repos est très proche du potentiel d'action. L'entrée accrue de sodium dans la cellule est compensée par une sortie de potassium, ce qui explique l'hyperkaliémie (Naylor, 1997). L'épisode de myotonie est lié à un niveau de dépolarisation tel que l'excitabilité est encore possible tandis que l'asthénie est la conséquence d'une dépolarisation accrue qui entraîne une inexcitabilité membranaire (Naylor, 1994). Les animaux homozygotes présentent des signes cliniques sévères : des spasmes laryngés, de la dysphagie et de l'émaciation. Les hétérozygotes présentent des crises intermittentes qui durent en moyenne de 15 à 60 minutes ; entre ces crises, les chevaux ont un comportement normal. Les symptômes commencent par une phase de myotonie avec fasciculations musculaires, sudation et procidence de la troisième paupière, et se poursuivent par une faiblesse et une hypotonie généralisées qui se traduisent par un décubitus involontaire chez un animal néanmoins toujours conscient.

Contrairement à la myotonie, les crises d'hyperkaliémie périodique paralysante sont favorisées par différents facteurs tels que le froid, l'exercice, la gestation, des rations riches en potassium et l'inhalation d'anesthésiques gazeux. L'hyperkaliémie périodique

paralysante n'est que rarement mortelle (Valberg et Hodgson, 2002). La confirmation du diagnostic est basée sur un test ADN. Chez le cheval, aucune modification histologique n'a été observée (Van Vleet et Valentine, 2007).

3.4.5. La myopathie d'épuisement

Rencontrée chez les chevaux d'endurance lors de conditions climatiques chaudes et humides, cette maladie se caractérise par de l'hyperthermie, de la dépression et de la déshydratation. Les chevaux présentent aussi des signes de douleur, de la raideur, des crampes et même des spasmes des muscles de la locomotion (Foreman, 1998). Bien que les manifestations de dysfonctionnement musculaire soient similaires à celles de la myopathie d'exercice, elle s'accompagne d'une légère augmentation des CK sériques mais sans myoglobulinurie, remettant en cause le terme de « myopathie ». Cette entité clinique est liée à la déshydratation, au déséquilibre électrolytique et à des perturbations de la thermorégulation et de la circulation locale (Valberg et Hodgson, 2002). La myopathie d'épuisement est parfois accompagnée d'un « flutter diaphragmatique » qui se manifeste par une contraction spastique du diaphragme synchrone avec la dépolarisation auriculaire. Une hypothèse postule que les déséquilibres électrolytique et acidobasique perturbent le potentiel de membrane du nerf phrénique qui serait stimulé lors de la dépolarisation cardiaque (Hinton *et al.*, 1976). Cette affection ne s'accompagne d'aucune lésion ni macroscopique, ni microscopique.

3.4.6. Les myopathies mitochondriales

Un cas de déficience en complexe enzymatique I de la chaîne respiratoire mitochondriale a été rapporté chez un jument arabe référée pour intolérance à l'effort et raideurs musculaires. Ce cheval ne montrait pas d'augmentation des CK après l'exercice, ce qui a permis d'exclure la présence d'une rhabdomyolyse. Par contre, cet animal a révélé un degré d'acidose lactique proportionnel à l'effort imposé et une consommation en oxygène très faible. La biopsie musculaire a mis en évidence de gros agrégats de mitochondries dont les crêtes apparaissaient anormales. Quant aux analyses biochimiques, elles ont révélé une activité très faible de la NADH

CoQ réductase. L'intolérance à l'effort et les raideurs musculaires ont été attribuées à un métabolisme oxydatif altéré (Valberg *et al.*, 1994).

Une déficience multiple en acétyl coenzyme A déshydrogénases (MADD) a été identifiée chez deux chevaux avec des signes cliniques de myopathie aiguë. Une augmentation des acétylcarnitines a été mise en évidence dans le sang mais aussi dans les urines. Les mesures de l'activité enzymatique dans le tissu musculaire montrent une déficience en acétyl coenzyme A déshydrogénases des acides gras à chaînes courtes et à chaînes moyennes et de l'acide isovalérique. Les lésions histologiques musculaires se caractérisent par une accumulation de lipides dans les fibres de type I et les lésions ultrastructurales montrent des altérations mitochondriales (Westermann *et al.*, 2007).

SUMMARY

In this morphopathologic review of equine myopathies, the priority is given to the histopathologist way of using key morphologic clues for accurate categorization of a myopathy. In this paper, the word myopathy is used in its larger etymological acceptance, meaning any disease of skeletal muscles.

According to the histological lesions, four groups of myopathies can be characterized: (i) myopathies with changes of muscular fibres size, (ii) myopathies with alteration of muscular fibres appearance, (iii) myopathies with cellular infiltration of the interstitium and

(iv) myopathies without typical morphological alteration.

For each entity described, additional information is given as anamnestic data, clinical signs, mechanism and aetiology -if known- and macroscopic lesions.

BIBLIOGRAPHIE

- ALEMAN M., WATSON J.L., WILLIAMS D.C., LECOUTEUR R.A., NIETO J.E., SHELTON G.D. Myopathy in horses with pituitary pars intermedia dysfunction (Cushing's disease). *Neuromuscul. Disord.*, 2006, **16**, 737-744.
- ANONYME Atypical myoglobinuria: a new disease in horses? *Vet. Rec.*, 1985, **116**: special report, 86-87.
- ART T., AMORY H., LEKEUX P. Affections musculaires et intolérance à l'effort. 1. Pathogénie et approche diagnostique. *Prat. Vét. Equine*, 2000, **32**, 59-69.
- BAIRD J.D. Lactation tetany (eclampsia) in a Shetland pony mare. *Aust. Vet. J.*, 1971, **47**, 402-404.
- BANKS W.J. Musculoskeletal system. In: Banks W.J., Applied Veterinary Histology. 3rd ed. Mosby Year Book: St Louis, 1993, 210-231.
- BEECH J. Chronic exertional rhabdomyolysis. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 1997, **13**, 145-168
- BEIER R.C., NORMAN J.O., REAGOR J.C., REES M.S., MUNDY B.P. Isolation of the major component in white snakeroot that is toxic after microsomal activation: possible explanation of sporadic toxicity of white snakeroot plants and extracts. *Nat. Toxins*, 1993, **1**, 286-293.
- BEZERRA P.S.JR., SILVA-ILHA M.R., LANGOHR I.M., BARROS C.S.L. Intoxicação experimental por monensina em equinos. *Pesq. Vet. Bras*, 2000, **20**, 102-108.
- BOWEN J.N., CRAIG J.F. Myoglobinuria in horses. *Vet. Rec.*, 1942, **35**, 354-355.
- 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.
- CALORE E.E., CAVALIERE M.J., HARAGUCHI M., GORNIAC S.L., DAGLI M.L., RASPANTINI P.C., PEREZ CALORE N.M. Experimental mitochondrial myopathy induced by chronic intoxication by Senna occidentalis seeds. *J. Neurol. Sci.*, 1997, **146**, 1-6.
- CASSART D., BAISE E., CHEREL Y., DELGUSTE C., ANTOINE N., VOTION D., AMORY H., ROLLIN F., LINDEN A., COIGNOUL F., DESMECHT D. Morphological alterations in oxidative muscles and mitochondrial structure associated with equine atypical myopathy. *Equine Vet. J.*, 2007, **39**, 26-32.
- CAVALIERE M.J., CALORE E.E., HARAGUCHI M., GORNIAC S.L., DAGLI M.L., RASPANTINI P.C., CALORE N.M., WEG R. Mitochondrial myopathy in Senna occidentalis-seed-fed chicken. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 1997, **37**, 181-185.
- COOPER B.J., VALENTINE B.A. Tumors of striated muscle. In : Meuten D.J.(Ed.), Tumors in domestic animals. 4th ed. Iowa State Press : Ames, 2002, 341-363.
- DE GIROLAMI U., ANTHONY D.C. Diseases of Skeletal Muscle and Peripheral Nerve. In : Dickersin R.G. (Ed.), Diagnostic Electron Microscopy. 2d ed. Springer-Verlag : New-York, 2000, 912-988.
- DE LA CORTE F.D., VALBERG S.J., MCLEAY J.M., MICKELSON J.R. Developmental onset of polysaccharide storage myopathy in 4 Quarter Horse foals. *J. Vet. Intern. Med.*, 2002, **16**, 581-587.

- DELGUSTE C., CASSART D., BAISE E., LINDEN A., SCHWARZWALD C., FEIGE K., SANDERSEN C., ROLLIN F., AMORY H. Myopathies atypiques chez les chevaux au pré : une série de cas en Belgique. *Ann. Méd. Vét.*, 2002, **146**, 235-248.
- DILL S.G., REBHUN W.C. White muscle disease in foals. *Compend. Contin. Educ. Vet.*, 1985, **7**, S627-S634.
- DRANCHAK P.K., VALBERG S.J., ONAN G.W., GALLANT E.M., MACLEAY J.M., MACKENZIE E.C., DE LA CORTE F.D., EKENSTEDT K., MICKELSON J.R. Inheritance of recurrent exertional rhabdomyolysis in Thoroughbreds. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2005, **227**, 762-767.
- ECKERT J., OSSENT P. Haycocknema-like nematodes in muscle fibres of a horse. *Vet. Parasitol.*, 2006, **139**, 256-261.
- FINNO C.J., VALBERG S.J., WÜNSCHMANN A., MURPHY M.J. Seasonal pasture myopathy in horses in the Midwestern United States: 14 cases (1998-2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2006, **229**, 1134-1141.
- FIRSHMAN A.M., VALBERG S.J., BENDER J.B., ANNANDALE E.J., HAYDEN D.W. Comparison of histopathologic criteria and skeletal muscle fixation techniques for the diagnosis of polysaccharide storage myopathy in horses. *Vet. Pathol.*, 2006, **43**, 257-269.
- FOREMAN J.H. The exhausted horse syndrome. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 1998, **14**, 205-219.
- FREESTONE J.F., CARLSON G.P. Muscle disorders in the horse: a retrospective study. *Equine Vet. J.*, 1991, **23**, 86-90.
- GERBER V., STRAUB R., FREY J. Equine botulism and acute pasture myodystrophy: new soil-borne emerging diseases in Switzerland? *Schweiz. Arch. Tierheilkd.*, 2006, **148**, 553-559.
- GOMEZ-VILLAMANDOS R., SANTISTEBAN J., RUIZ I., AVILA I. Tenotomy of the tibial insertion of the semitendinosus muscle of two horses with fibrotic myopathy. *Vet. Rec.*, 1995, **136**, 67-68.
- GUIS S., MATTEI J.-P., COZZONE P.J., BENDAHAN D. Pathophysiology and clinical presentations of rhabdomyolysis. *Joint Bone Spine*, 2005, **72**, 382-391.
- HALL J.O. Toxic feed constituents in the horse. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 2001, **17**, 479-489.
- HARRIS P., WHITWELL K.E. Atypical myoglobinuria alert. *Vet. Rec.*, 1990, **127**, 603.
- HENNIG G.E., COURT M.H. Equine postanesthetic myopathy: an update. *Compend. Contin. Educ. Vet.*, 1991, **13**, 1709-1714.
- HINTON M., YEATS J.J., HASTIE P.S., MCGUINNESS A., CONSTANCE L. Synchronous diaphragmatic flutter in horses. *Vet. Rec.*, 1976, **99**, 402-403.
- HODGSON D.R. Diseases of muscle. In : Colahan P., Merritt A., Moore J., Mayhew J. (Eds), *Equine Medicine and Surgery*. 5th ed. Mosby: St Louis, 1999, 1483-1496.
- 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.
- JAMISON J.M., BAIRD J.D., SMITH-MAXIE L.L., HULLAND T.J. A congenital form of myotonia with dystrophic changes in a Quarterhorse. *Equine Vet. J.*, 1987, **19**, 353-358.
- KAKULAS B.A. Experimental muscle disease. In : Walton J. (Ed.), *Disorders of voluntary muscle*. 5th ed. Churchill Livingstone : New-York, 1988, 427-454.
- KILGORE R.L., BROKKEN E.S., PULLIAM J.D., SEWARD R.S., FULTON R.K. Response of horses to repeated intra-muscular injections of ivermectin. *Vet. Med.*, 1983, **78**, 1894-1897.
- LARCHER T., HERSZBERG B., MOLON-NOBLOT S., GUIGAN L., CHAFFAUX S., GUERIN G., CHEREL Y. Polysaccharide storage myopathy in Cob Normand draft horses. *Vet. Pathol.*, 2008, **45**, 154-158.
- LENTZ L.R., VALBERG S.J., BALOG E.M., MICKELSON J.R., GALLANT E.M. Abnormal regulation of muscle contraction in horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am. J. Vet. Res.*, 1999, **60**, 992-999.
- LINDSAY W.A., ROBINSON G.M., BRUNSON D.B., MAJORS L.J. Induction of equine postanesthetic myositis after halothane-induced hypotension. *Am. J. Vet. Res.*, 1989, **50**, 404-410.
- LÖFSTEDT J. White muscle disease of foals. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 1997, **13**, 169-185.
- MACEWEN S.A., HULLAND T.J. Histochemical and morphometric evaluation of skeletal muscle from horses with exertional rhabdomyolysis (tying-up). *Vet. Pathol.*, 1986, **23**, 400-410.
- 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.
- MACLEAY J.M., VALBERG S.J., SORUM S.A., SORUM M.D., KASSUBE T., SANTSCI E.M., MICKELSON J.R., GEYER C.J. Heritability of recurrent exertional rhabdomyolysis in Thoroughbred racehorses. *Am. J. Vet. Res.*, 1999, **60**, 250-256.
- MACLEAY J. Diseases of the musculoskeletal system. In: Reed S.M., Bayly W.M., Sellon D.C. (Eds.), *Equine Internal Medicine*. 2nd ed. Saunders : St Louis, 2004, 461-521.
- MACCUE M.E., VALBERG S.J., MILLER M.B., WADE C., DIMAURO S., AKMAN H.O., MICKELSON J.R. Glycogen synthase (GYS1) mutation causes a novel skeletal muscle glycogenosis. *Genomics*, 2008, **91**, 458-466.
- MADIGAN J.E., VALBERG S.J., RAGLE C., MOODY J.L. Muscle spasms associated with ear tick (*Otobius megnini*) infestations in five horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1995, **207**, 74-76.
- MANLEY S.V., KELLY A.B., HODGSON D. Malignant hyperthermia-like reactions in three anesthetized horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1983, **183**, 85-89.

- MARTIN B.W., TERRY M.K., BRIDGES C.H., BAILEY E.M. JR. Toxicity of *Cassia occidentalis* in the horse. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1981, **23**, 416-417.
- MATSUOKA T. Evaluation of monensin toxicity in the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1976, **169**, 1098-1100.
- MAYHEW I.G. Neuromuscular arthrogryposis multiplex congenita in a Thoroughbred foal. *Vet. Pathol.*, 1984, **21**, 187-192.
- MOLLENHAUER A.H., ROWE L.D., CYSEWSKI S.J., WITZEL D.A. Ultrastructural observations in ponies after treatment with monensin. *Am. J. Vet. Res.*, 1981, **42**, 35-40.
- MUYLLE E., VANDENHENDE C., OYAERT W., THOONEN H., VLAEMINCK K. Delayed monensin sodium toxicity in horses. *Equine Vet. J.*, 1981, **13**, 107-108.
- NAYLOR J.M. Equine hyperkalemic periodic paralysis: review and implications. *Can. Vet. J.*, 1994, **35**, 279-285.
- NAYLOR J.M., Hyperkalemic periodic paralysis. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 1997, **13**, 129-144.
- PEEK S.F., SEMRAD S.D., PERKINS G.A. Clostridial myonecrosis in horses (37 cases 1985-2000). *Equine Vet. J.*, 2003, **35**, 86-92.
- PELLEGRINI-MASINI A., DOLENTE B.A., HABECKER P.L., JESTY S.A. Myonecrosis and cutaneous infarction associated with *Salmonella* serovar Infantum infection in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2004, **225**, 722-725.
- REBHUN W.C., SHIN S.J., KING J.M., BAUM K.H., PATTEN V. Malignant edema in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1985, **187**, 732-736.
- REEF V.B., ROBY K.A., RICHARDSON D.W., VAALA W.E., JOHNSTON J.K. Use of ultrasonography for the detection of aortic-iliac thrombosis in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1987, **190**, 286-288.
- RENDER J.A., COMMON R.S., KENNEDY F.A., JONES M.Z., FYFE J.C. Amylopectinosis in fetal and neonatal Quarter Horses. *Vet. Pathol.*, 1999, **36**, 157-160.
- SERTEYN D., PINCEMAIL J., MOTTART E., CAUDRON I., DEBY C., DEBY-DUPONT G., PHILIPPART C. ET LAMY M. Approche directe pour la mise en évidence des phénomènes radicalaires lors de myopathie postanesthésique équine: étude préliminaire. *Can. J. Vet. Res.*, 1994, **58**, 309-312.
- SINGH D., CHANDER V., CHOPRA K. Rhabdomyolysis. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 2005, **27**, 39-48.
- SPONSELLER B.T., VALBERG S.J., WARD T.L., FALES-WILLIAMS A.J., MICKELSON J.R. Muscular weakness and recumbency in a Quarter Horse colt due to glycogen branching enzyme deficiency. *Equine Vet. Educ.*, 2003, **15**, 182-188.
- SPONSELLER B.T., VALBERG S.J., TENNENT-BROWN B.S., FOREMAN J.H., KUMAR P., TIMONEY J.F. Severe acute rhabdomyolysis associated with *Streptococcus equi* infection in four horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2005, **227**, 1800-1807.
- TRAUB-DARGATZ J.L., SCHLIPF J.W., GRANSTROM D.E., INGRAM J.T., SHELTON G.D., GETZY D.M., LAPPIN M.R., BAKER D.C. Multifocal myositis associated with *Sarcocystis sp* in a horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1994, **205**, 1574-1576.
- TURNER A.S., TROTTER G.W. Fibrotic myopathy in the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1984, **184**, 335-338.
- VALBERG S.J., CARLSON G.P., CARDINET G.H.^{3RD}, BIRKS E.K., JONES J.H., CHOMYN A., DIMAURO S. Skeletal muscle mitochondrial myopathy as a cause of exercise intolerance in a horse. *Muscle Nerve*, 1994, **17**, 305-312.
- VALBERG S.J., MCLEAY J.M., BILLSTROM J.A., HOWERMORITZ M.A., MICKELSON J.R. Skeletal muscle metabolic response to exercise in horses with "tying-up" due to polysaccharide storage myopathy. *Equine Vet. J.*, 1999, **31**, 43-47.
- VALBERG S.J., MICKELSON J.R., GALLANT E.M., MCLEAY J.M., LENTZ L., DE LA CORTE F. Exertional rhabdomyolysis in Quarter Horses and Thoroughbreds: one syndrome, multiple aetiologies. *Equine Vet. J.*, 1999, **30**, 533-538.
- VALBERG S.J., WARD T.L., RUSH B., KINDE H., HIRARAGI H., NAHEY D., FYFE J., MICKELSON J.R. Glycogen branching enzyme deficiency in Quarter Horse foals. *J. Vet. Intern. Med.*, 2001, **15**, 572-580.
- VALBERG S. J., HODGSON D.R. Diseases of muscle. In : Smith B.P. (Ed.), Large Animal Internal Medicine. 3rd ed. Mosby : St Louis, 2002, 1266-1291.
- VALENTINE B.A., DE LAHUNTA A., GEORGE C., SUMMERS B.A., CUMMINGS J.F., DIVERS T.J., MOHAMMED H.O. Acquired equine motor neuron disease. *Vet. Pathol.*, 1994, **31**, 130-138.
- VALENTINE B.A., ROUSSELLE S.D., SAMS A.E., EDWARDS III R.B. Denervation atrophy in three horses with fibrotic myopathy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1994, **205**, 332-336.
- VALENTINE B.A. Polysaccharide storage myopathy in draft and draft-related horses and ponies. *Equine Pract.*, 1999, **21**, 16-19.
- VALENTINE B.A., HAMMOCK P.D., LEMISKI D., HUGHES F.E., GERSTNER L., BIRD K.E. Severe diaphragmatic necrosis in 4 horses with degenerative myopathy. *Can. J. Vet.*, 2002, **43**, 614-616.
- VALENTINE B.A., COOPER B.J. Incidence of polysaccharide storage myopathy: necropsy study of 225 horses. *Vet. Pathol.*, 2005, **42**, 823-827.
- VAN DEN HOVEN R., BREUKINK H.J., WENSING T., MEIJER A.E.F.H., TIGGES A.J. Loosely coupled skeletal muscle mitochondria in exertional rhabdomyolysis. *Equine Vet. J.*, 1986, **18**, 418-421.
- VAN VLEET J.F. Skeletal muscle. In: Jones T.C., Hunt R.D., King N.W. (Eds), Veterinary Pathology. 6th ed. Williams & Wilkins : Baltimore, 1996, 873-897.

- VAN VLEET J.F., VALENTINE B.A. Muscle and tendon. In: Jubb K.V., Kennedy P.C., Palmer N.C. Pathology of Domestic Animals. Grant Maxie M. (Ed), Elsevier Limited, 2007, 185-277.
- VENGUST M., ARROYO L.G., WEESE J.S., BAIRD J.D. Preliminary evidence for dormant clostridial spores in equine skeletal muscle. *Equine Vet. J.*, 2003, **35**, 514-516.
- VOTION D.M., DELGUSTE C., BAISE E., CASSART D., DESMECHT D., LINDEN A., ROLLIN F., SANDERSEN C., AMORY H. Diagnostic différentiel en cas de présomption de myopathie atypique des équidés : illustration au travers de cas référés à la Faculté de Médecine vétérinaire de l'Université de Liège au cours du printemps 2003. *Ann. Méd. Vét.*, 2003, **147**, 183-193.
- WALDRON - MEASE E. Hypothyroidism and myopathy in racing Thoroughbreds and Standardbreds. *J. Equine Med. Surg.*, 1979, **3**, 124-128.
- WARD T.L., VALBERG S.J., GALLANT E.M., MICKELSON J.R. Calcium regulation by skeletal muscle membranes of horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Am. J. Vet. Res.*, 2000, **61**, 242-247.
- WARREN J.D., BLUMBERGS P.C., THOMPSON P.D. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve*, 2002, **25**, 332-347.
- WESTERMANN C.M., DE SAIN-VAN DER VELDEN M.G.M., VAN DER KOLK J.H., BERGER R., WIJNBERG I.D., KOEMAN J.P., WANDERS R.J.A., LENSTRA J.A., TESTERINK N., VAANDRAGER A.B., VIANEY-SABAN C., ACQUAVIVA-BOURDAIN C., DORLAND L. Equine biochemical multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) as a cause of rhabdomyolysis. *Mol. Genet. Metab.*, 2007, **91**, 362-369.
- WESTERMANN C.M., DORLAND L., VOTION D.M., DE SAIN-VAN DER VELDEN M.G., WIJNBERG I.D., WANDERS R.J., SPLIET W.G., TESTERING N., BERGER R., RUITER J.P., VAN DER KOLK J.H. Acquired multiple Acyl-Co A dehydrogenase deficiency in 10 horses with atypical myopathy. *Neuromuscul. Disord.*, 2008, **18**, 355-364.
- WHITLOCK R.H. Feed additives and contaminants as a cause of equine disease. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, 1990, **6**, 467-478.
- ZEYNER A., HOFFMEISTER C., EINSPIANIERA., GOTTSCALK J., LENGWENAT O., ILLIES M. Glycaemic and insulinaemic response of quarter horses to concentrates high in fat and low in soluble carbohydrates. *Equine Vet. J.*, 2006, **36**, 643-647