

Myopathie atypique chez les asiniens : description d'une série de cas

Auteur : Nedey, Clémentine

Promoteur(s) : Votion, Dominique

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2019-2020

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/9620>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

Myopathie atypique chez les asiniens : description d'une série de cas

Présenté par Clémentine Nedey

Promotrice : Docteur Dominique Votion

Année académique 2019-2020



Résumé : La myopathie atypique est une maladie émergente depuis la moitié du 20^{ème} siècle résultant d'une rhabdomyolyse aigue. En 2012 l'hypoglycine A et son métabolite toxique l'acide méthylènepropylacétique (MCPA) contenu dans les samares et plantules de l'érable sycomore et l'érable negundo sont reconnus comme étant la cause de la MA. L'étude conjointe de l'historique, la clinique la situation épidémiologique et des résultats de laboratoire permettent de poser le diagnostic de la MA. Présente sous forme d'une épidémie saisonnière sans précédent dans différents pays d'Europe et d'Amérique, la MA a été considérée dans un premier temps comme étant spécifique des chevaux au pâturage. Par la suite, la sensibilité d'autres espèces tel que les asiniens, les zèbres ainsi qu'un cerf du Père David a été montrée. Le but de cet écrit est de mettre en évidence d'éventuelles spécificités de la MA chez les asiniens. A travers l'étude d'une série de 42 cas d'ânes suspectés d'être atteint de MA, il ressort de ce travail que la pigmenturie est un symptôme à forte puissance diagnostic chez les asiniens, et que l'administration de compléments alimentaires est un facteur préventif efficace contre la survenue de MA chez les asiniens au pâturage. Le faible nombre de cas de l'échantillon étudié dans ce travail représente un biais. L'étude d'une population plus grande d'asiniens serait intéressant pour vérifier la validité des conclusions tirées lors de ce travail.

I. Présentation de la myopathie atypique équine

1. Historique de la myopathie atypique équine

Une série de cas de chevaux au pâturage présentant de la prostration, une incapacité à se lever, une rhabdomyolyse des muscles posturaux, respiratoires et du myocarde associé à une sévère augmentation des enzymes musculaires et de la myoglobinurie a été rapportée à partir du milieu du 20^{ème} siècle. Ces chevaux ont trouvé la mort en 12 à 72h après l'apparition des premiers signes cliniques sans avoir réalisé d'efforts particulier préalablement.

À la suite de cela, une réunion spéciale tenue à Édimbourg par des spécialistes de la médecine vétérinaire équine ont considéré la myopathie atypique ou myoglobinurie atypique (MA) comme une pathologie à part entière spécifique des chevaux (Whitwell et al., 1998).

À partir des années 2000, les pays européens ont vu la répétition de séries de cas de MA. L'étude de cas ainsi que l'étude de l'environnement de ces animaux atteints de MA ont permis dans un premier temps de décrire la maladie, ses conditions d'apparition, de comprendre les mécanismes physiopathologiques puis d'élucider la cause de la MA.

Le but de ce travail est premièrement de résumer les connaissances actuelles de la MA et dans un second temps d'apprécier les éventuelles spécificités de la MA chez les asiniens via l'analyse d'une population de 42 ânes suspectés d'être atteints de MA.

2. La myopathie atypique et les asiniens

Dans les premières publications au sujet de la MA, aucun cas d'âne n'apparaît dans la littérature. En 2002, une publication a montré un taux de créatines kinases (CK) augmenté

(3720 UI/L) chez un âne cliniquement sain co-pâturant avec un cheval atteint de MA. La hausse des enzymes musculaires de cet âne, suggérait que la toxine responsable de la MA pouvait également affecter les ânes (Delguste et al., 2002; Votion et al., 2007).

En 2012, une étude européenne reprenant l'ensemble des cas recensés via le groupe d'alerte de la MA, « Atypical Myopathy Alert Group » (AMAG) de 2006 à 2009 a permis l'identification des premiers cas d'asiniens cliniques de MA, appuyant alors l'hypothèse que les asiniens étaient eux aussi sensibles à cette maladie. Par ailleurs, des cas de MA ont été confirmés chez plusieurs zèbres et un cerf du Père David dans des parcs zoologiques (van Galen 2012 ; Bunert et al., 2018).

Le nombre d'ânes rapporté est faible par rapport à celui des chevaux. Plusieurs pistes pourraient expliquer cela. Premièrement, les ânes sont des équidés stoïques, l'expression de leur douleur est frustrée, contrairement aux chevaux qui sont en général plus expressifs (Taylor et al. 2002).

La différence de proportion entre la population d'ânes et de chevaux pourrait également expliquer le faible nombre de cas de MA rapporté chez asiniens.

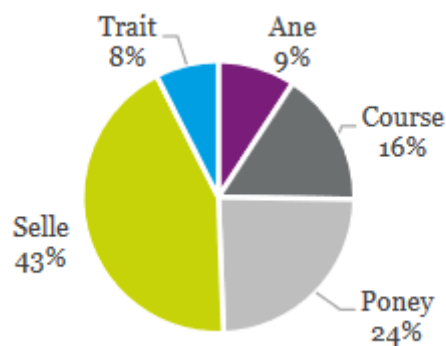


Figure 1 Répartition de la population équine en France - Source: ifce

En effet, la population d'asiniens représente 9% de la population équine en France.

Rq : je n'ai pas trouvé pas de sources permettant de comparer la proportion d'ânes et de chevaux en Europe.

Bien que quelques cas d'ânes fassent partie des études entreprises, les informations bibliographiques suivantes reposent principalement sur l'étude des chevaux.

3. Les signes cliniques de la myopathie atypique

De précédentes études ont permis de déterminer que les signes cliniques fréquemment rencontrés lors d'atteinte de MA sont : la pigmenturie, la faiblesse et raideur musculaire, la dépression, le décubitus latéral abandonné, la transpiration, les tremblements musculaires et des muqueuses congestives. De plus, une détérioration rapide des signes cliniques avec une apparition progressive de la dyspnée est caractéristique de la MA (van Galen et al., 2012 ; Votion et al., 2016).

4. La cause

La MA est une intoxication sévère résultant de l'ingestion de samares ou de plantules provenant de certaines espèces d'érable dont l'érable sycomore (*Acer pseudoplatanus*) et l'érable négondo (*Acer negundo*). L'érable sycomore est présent en Europe alors que l'érable négondo est natif des États-Unis d'Amérique. Les samares et plantules de ces érables contiennent de l'hypoglycine A (HGA) qui est, après ingestion, métabolisée en un métabolite toxique, l'acide méthylènepropylacétique (MCPA). Le MCPA induit une incapacité de certains muscles à utiliser les lipides comme substrat énergétique (Votion et al., 2014 ; Votion - conférence en ligne 2018 ; Krägeloh et al., 2018).

L'analyse approfondie de l'environnement de chevaux présentant une forte concentration en MCPA par des laboratoires spécialisés a permis de mettre en évidence le seul facteur commun à l'ensemble des pâtures d'Europe : l'érable sycomore (Patarin et al., 2014).

5. Facteurs de risques de la myopathie atypique

La MA est une pathologie qui fluctue en fonction de la présence ou non de toxines dans les pâtures. Il y a deux périodes à risque de MA dans l'année. La première période est l'automne, moment où les samares sont susceptibles de tomber des érables sycomores et donc de se retrouver à la disposition des animaux pâturant. Le printemps est la deuxième période à risque, en effet, les nouvelles pousses (plantules) contenant également de l'HGA sont susceptibles d'intoxiquer les animaux pâturant. Le risque d'intoxication dépend également des conditions météorologiques, les samares pouvant être transportées par le vent sur de grandes distances (Votion et al., 2019).

Les facteurs de risques de la MA identifiés dans de précédentes études épidémiologiques concernent les données démographiques, la gestion, l'alimentation ainsi que la gestion de la pâture de l'équidé.

Au niveau des données démographiques, les équidés les plus à risque de développer la MA sont ceux de jeunes âge (moins de 3 ans) possédant un score corporel normal ou bas.

Concernant la gestion de l'équidé, le pâturage 24h/24 toute l'année et la non-activité physique favoriseraient la survenue de la MA.

La distribution de foin en automne représente également un facteur de risque.

L'historique de précédents décès de chevaux, un pâturage luxuriant en hiver, une pâture en pente, l'accès à un empilement de feuilles mortes en automne, la présence d'arbre ou de bois morts dans la pâture, une pâture humide et contenant un cours d'eau, et l'épandage de fumier sont autant de facteurs de risques quant à l'apparition de cas de MA dans une pâture (Votion et al., 2020).

Table 2. Facteurs de risque identifiés dans de précédentes études épidémiologiques [12,15,17]

Catégorie	Facteurs de risque	Rapport de cotes	95% CI pour les rapport de cotes
	Jeunes chevaux (< 3 ans)		
Données démographiques	Mince	3.08 [17](b)	1.01–9.39 [17] (b)
	(ou score corporel normal*)	(3.85 [15] /2.20 [17](b))	(1.77–8.37 [15] /1.01–4.79 [17] (b))
Gestion du cheval		5.42 [15]	2.577–11.42 [15]
	Au pré 24/24h toute l'année	3.07 [17](b) en hiver	1.45–6.50 [17] (b) en hiver
		3.78 [17](b) au printemps	1.49–9.59 [17] (b) au printemps
		23.2 [17](b) en été	1.41–382 [17] (b) en été
		10.9[17](b) en automne	3.56–33.4 [17] (b) en automne
Alimentation	Pas actif physiquement	11.8 [17](b)	5.02–27.8 [17] (b)
	Foin donné en automne	4.09 [17](a)	1.18–14.1 [17] (a)
	Historique de précédents décès de chevaux sur la pâture	4.45 [17](b)	1.61–12.29 [17] (b)
Pâturage	Pâturage luxuriant en hiver	3.95 [17](b)	1.49–10.46 [17] (b)
		3.43 [15]	1.52–7.77 [15]
	Pâturage en pente / pente raide	3.70 [17](b)	1.58–8.68 [17] (b)
	Accès à des feuilles mortes empilées en automne	11.11 [15]	4.82–25.59 [15]
		10.47 [17](b)	2.82–40.88 [17] (b)
	Présence d'arbre dans la pâture *	7.82 [15]	1.99–30.73 [15]
	Bois morts dans la pâture	3.12 [15]	1.42–6.84 [15]
	Prairie humide	2.63 [17](b)	1.29–5.36 [17] (b)
Prairie entourée ou contenant un cours d'eau/ une rivière	2.78 [17](b)	1.24–6.19 [17] (b)	
Épandage de fumier	5.73 [17](b)	2.40–13.69 [17] (b)	

CI = intervalle de confiance ; (*) Paramètres inconstants selon les études, [15] cas avec une forte probabilité de myopathie atypique confirmée vs. cas avec une faible probabilité d'avoir une myopathie atypique ou avec un autre diagnostic, [17] (a) cas confirmés vs. co-pâturants cliniquement sains, [17] (b) cas confirmés vs. cas contrôles

Figure 2 Facteurs de risques identifiés dans de précédentes études épidémiologiques. Source : Votion et al., 2020

6. Les facteurs préventifs de la myopathie atypique

De précédentes études épidémiologiques ont également permis d'identifier les facteurs préventifs de la MA.

Le surpoids est un facteur préventif à la MA.

La gestion du cheval est également essentielle pour prévenir la MA : l'administration de vermifuge et la vaccination fréquentes, une activité physique régulière, la mise en prairie ou non en fonction des conditions météorologiques durant les périodes à risque, un accès à la pâture inférieur à six heures par jour sont des facteurs qui diminuent le risque de MA.

Un supplément alimentaire distribué toute l'année, la distribution d'un ensilage et un aliment concentré en automne, l'accès à une pierre à sel toute l'année, de l'eau provenant d'un système de distribution et accessible dans un abreuvoir ou baignoire sont autant de facteurs qui diminuent le risque d'apparition de cas de MA. L'HGA étant un acide aminé soluble, l'eau de boisson pourrait devenir une source de contamination. Une pâture en pente douce représente également un facteur préventif à la MA (Votion et al., 2019).

Table 3. Facteurs de protection identifiés dans de précédentes études épidémiologiques [12,15,17]

Catégorie	Facteurs de protection	Rapport de cotes	95% CI pour les rapport de cotes
Données démographiques	Surpoids	0.25 [17](b)	0.09-0.69 [17](b)
	Vermifugation fréquente	0.11 [17](a) 0.05 [17](b)	0.01-0.67 [17](a) 0.01-0.16 [17](b)
Gestion du cheval	Vaccination fréquente	0.10 [17](b)	0.05-0.21 [17](b)
	Activité physique régulière	0.08 [17]	0.03-0.19 [17]
	Temps de pâturage en fonction des conditions météorologiques au printemps et en automne	0.24 printemps [17]	0.06-0.89 printemps [17]
		0.10 automne [17]	0.02-0.56 automne [17]
	< 6h au pré par jour	0.04 [15]	0.01-0.19 [15]
	Pas d'accès à la pâture	0.62 [17]	0.16-2.36 [17]
Pas d'accès à la pâture	0.03 [15]	0.00-0.22 [15]	
Alimentation Approvisionnement en eau	Alimentation supplémentaire toute l'année	0.17 [15]	0.05-0.59 [15]
	Ensilage et aliments concentrés en automne + mais en hiver	0.20 [17](a) pour l'ensilage	0.04-0.94 [17](a) pour l'ensilage
		0.19 [17](a) pour l'alimentation concentrée	0.04-0.87 [17](a) pour l'alimentation concentrée
		0.22 [17](a) pour le maïs	0.05-0.93 [17](a) pour le maïs
	Bloc de sel (toute l'année)	3.52 [12] 0.20 [17]	1.08-11.47 [12] 0.09-0.40 [17]
Alimentation en eau dans un réservoir / une baignoire	0.25 [15]	0.09-0.69 [15]	
Pâturage	Eau fournie par le réseau de distribution	0.39 [17](b)	0.17-0.88 [17](b)
	Pente douce	0.34 [17](b)	0.14-0.84 [17](b)

CI = intervalle de confiance ; [12] survivants vs. non-survivants ; [15] cas avec une forte probabilité de myopathie atypique confirmée vs. cas avec une faible probabilité d'avoir une myopathie atypique ou avec un autre diagnostic ; [17] (a) cas confirmés vs. co-pâturants cliniquement sains ; [17] (b) cas confirmés vs. cas contrôles

Figure 3 : Facteurs préventifs identifiés dans de précédentes études épidémiologiques. Source : Votion et al., 2020

7. Diagnostic

a. Diagnostic provisoire

La pose d'un **diagnostic provisoire** de MA peut être posé suite à une analyse conjointe de trois éléments : l'historique, la clinique et la situation épidémiologique de l'animal. (van Galen et al. 2012).

b. Confirmation du diagnostic

La **confirmation du diagnostic** de MA peut s'effectuer sur base de l'histologie ou d'une prise de sang.

Les marqueurs histologiques de la MA se retrouvent essentiellement sur les muscles posturaux, respiratoires et cardiaques. Ce sont les muscles cibles de la MA. Les prélèvements sont fixés dans du formol 10%, imbibés de paraffine puis les lames subissent une coloration hématoxyline éosine. La lyse et la dégénérescence des fibres musculaires sont les lésions histologiques attendues d'un équidé atteint de MA.

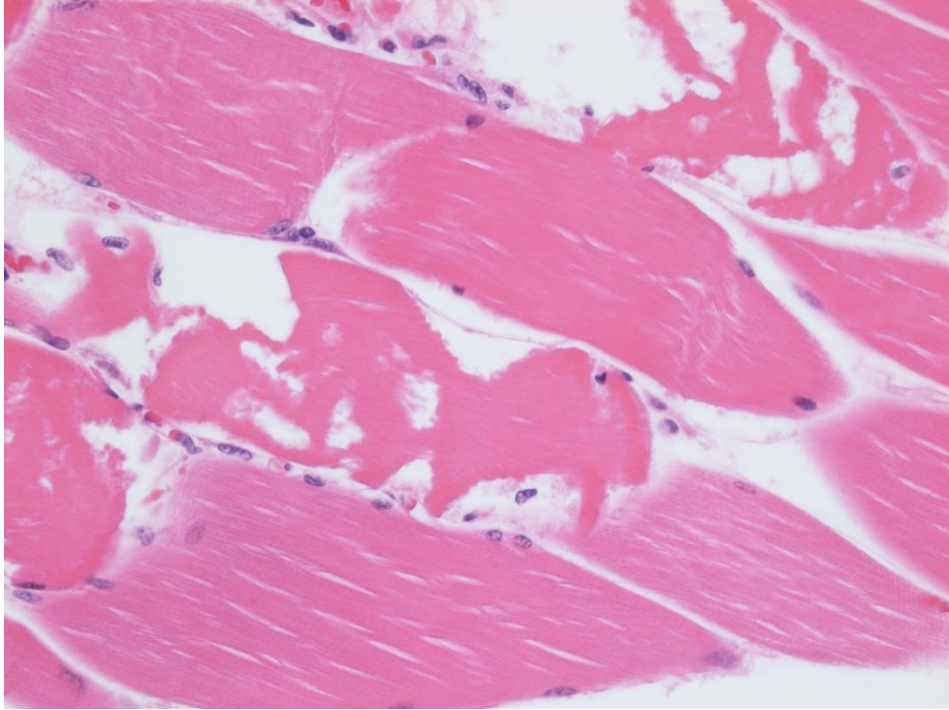


Figure 4: Coupe longitudinale de tissu musculaire d'un cheval atteint de MA - Coloration hématoxyline éosine histologique MA. Source : Dr. Cassart

Un autre type de coloration, Oil Red O met en évidence une accumulation de gouttelettes lipidiques dans le tissu musculaire, typique de la MA.

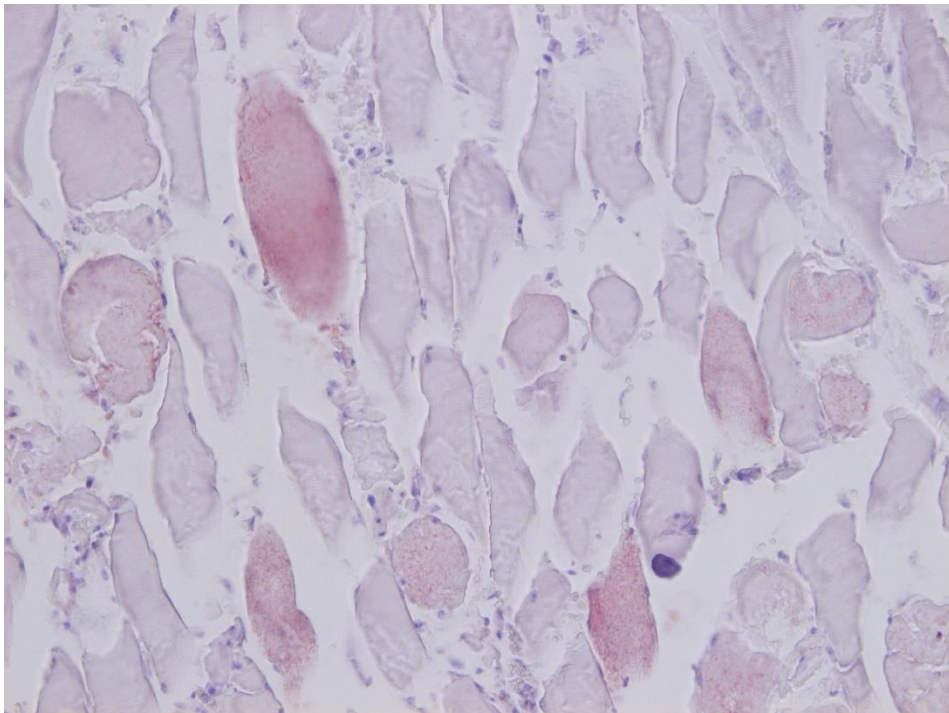


Figure 5 Cliché histologique de tissu musculaire d'un cheval atteint de MA. Coloration oil red O. Source : Dr. Cassart.

Depuis la découverte de la cause en 2014, de nouveaux outils diagnostiques sont disponibles dont le dosage **des toxines** (Boemer et al., 2015) et le profil des acylcarnitines (Boemer et al., 2017).

8. Traitement

Actuellement, aucun traitement spécifique de la MA n'est disponible, la prévention reste la clef de la gestion des cas atteints de MA.

Il a été montré que seule l'administration de vitamines et d'antioxydants avait un impact positif quant à la prise en charge de patients atteints de MA. Les complications impliquant les systèmes digestif, urinaire et respiratoire nécessitent la mise en place du nursing intense de ces fonctions (van Galen et al., 2012).

9. Pronostic et taux de mortalité

Le profil sanguin des acylcarnitines notamment des chaînes C2-carnitine, C10:2-carnitine et C18-carnitine permet une estimation du pronostic vital (Boemer et al., 2017).

Le taux de mortalité est estimé à 74%, les animaux atteints meurent généralement en 72 heures après l'apparition des signes cliniques (van Galen et al., 2012a).

II. Études de 42 cas d'asiniens

Le but de ce travail est d'obtenir des informations concernant d'éventuelles spécificités de la MA chez les asiniens par le biais d'une analyse descriptive d'une population. En effet, peu de cas d'asiniens ont été rapportés depuis l'émergence de la maladie, et aucune étude à ce jour n'a étudié la MA pour une population constituée uniquement d'asiniens.

1. Matériel et méthode

A. Collecte des données

Face à une menace épidémiologique grandissante, une association européenne, l'AMAG a vu le jour en 2004.

Via une rubrique informative, l'AMAG permet aux propriétaires d'équidés de prendre connaissance des mesures préventives pour limiter l'émergence de cas de MA et d'optimiser ponctuellement la sécurité de leur animal en cas de suspicion de MA.

Aussi, l'AMAG a permis aux scientifiques une centralisation européenne des cas de MA, indispensable pour permettre l'avancée des recherches.

En effet, propriétaires et vétérinaires peuvent déclarer un cas potentiel de MA en remplissant un questionnaire détaillant : les informations relatives à l'équidé, son alimentation, les

caractéristiques de la pâture, les conditions d'apparition de la maladie, les signes cliniques, les examens complémentaires effectués, les traitements administrés ainsi que d'éventuels résultats d'autopsie- (Questionnaire en annexe).

Les cas de MA sont, en [France](#), collectés d'une manière équivalente via le Réseau d'Épidémiologie-Surveillance en Pathologie Équine (RESPE).

L'AMAG et la RESPE ont permis de recueillir les informations de 42 cas (23 ânesses, 10 ânes hongres, 4 ânes entiers, ainsi que 5 ânes de sexe non précisé) suspectés d'une atteinte de MA.

Parmi ces 42 cas, 31 ânes pâturaient en France, 9 en Belgique, et 2 en Allemagne.

B. Classification des cas

Une analyse méthodique des données est essentielle pour faire converger différents éléments vers le diagnostic de MA.

En 2012, Van Galen et al. proposent un algorithme de classification permettant de catégoriser les cas de MA en différents groupes : CC (cas confirmés de MA), HP (atteinte hautement probable de MA) ; FP (atteinte faiblement probable de MA), AD (autre diagnostic) ou CD (cas douteux). (Figure de l'algorithme en annexe).

Cet algorithme a été suivi pour classer les 42 cas de cette étude portant sur les asiniens.

Pour ce faire, cet algorithme propose une classification basée sur les résultats des quatre étapes de la démarche diagnostique :

1. Récolte de l'anamnèse dont l'accès à la pâture
2. Examen clinique : signes évocateurs de la MA dont la pigmenturie ou au contraire pathognomonique d'une autre maladie
3. Analyse de laboratoire : mesure de l'activité des créatines kinases (CK)
4. Examens complémentaires : présence ou non de lésions de dégénération et nécrose musculaire dans les muscles cibles.

Les équidés qui n'avaient pas accès à une pâture depuis plus d'une semaine sont directement mis dans la catégorie AD.

Pour les équidés ayant accès à une pâture, les cas sont distingués selon le caractère chronique ou aigu de la maladie. **La chronicité** des signes n'est pas suggestive de MA. Les cas souffrant d'une maladie chronique, ainsi que ceux pour lesquels une autre maladie a été mise en évidence ont été placés dans la catégorie AD ou FP lorsque l'activité sérique des CK est supérieure à 10 000 UI/l.

Les cas sont qualifiés de CD si aucun autre diagnostic ne peut être posé, qu'il n'y a pas eu de mesure des CK ou que l'activité sérique des CK est inférieure à 10 000 UI/l.

Dans le cadre d'une **maladie aiguë**, les cas ayant un ou plusieurs signes cliniques évocateurs de MA, présentant de la pigmenturie et/ou des CK supérieures à 10 000 UI/l sont considérés comme HP.

Les autres équidés souffrant d'une maladie aiguë sont considérés comme AD, FP ou CD en fonction de la mise en évidence ou non d'une autre maladie et des résultats des examens sanguins.

Les animaux co-pâturant avec des cas HP ou CC sont par défaut qualifiés de HP.

Enfin, toujours selon la classification de van Galen et al. (2012), la confirmation du diagnostic de MA se base sur les résultats histologiques d'analyse musculaire.

Lorsque le diagnostic de MA est confirmé par l'histologie, des lésions de lyse et de dégénérescence musculaires sont présentes, comme en témoignent les clichés histologiques vu en première partie (Cassart et al., 2007).

Bien que mis en place avant la découverte de la cause de la MA, le classement van Galen permet une classification fiable lorsque les données sont complètes. Certains cas dont les informations sont incomplètes (réponses pour les signes représentatifs de la maladie, absence d'analyse sanguine etc), ont été qualifiés de CD.

À l'issue du classement des données, deux groupes ont été formés : Un groupe comportant uniquement les ânes HP et un deuxième groupe regroupant FP, AD et CD. Ce deuxième groupe, sera nommé groupe témoin (GT) dans la suite de cet écrit.

Pour deux sas, des prises de sang avaient été effectuées et envoyées au CHU (Uilège) pour dosage de l'HGA, de son métabolite toxique, le MPCA-carnitine et l'établissement du profil des acylcarnitines.

Plusieurs tableaux ont permis de comparer ces deux groupes d'âne.

L'outil statistique khi2 a été utilisé afin d'apprécier les éventuelles différences statistiques entre les groupes HP et GT. Le risque d'erreur α a été fixé à 5%. Une valeur de khi2 supérieur à une valeur de khi2 critique signifie qu'il y a une différence significative pour le critère concerné au sein des deux groupes (Annexe).

2. Résultats

Un des cas (identification SPR19FR006) présentait une maladie aigue, de la faiblesse, couché la majeure partie du temps et de la pigmenturie. En suivant le cheminement de classification de van Galen, cet âne serait placé dans le groupe HP. Cependant, cet âne présentait des muqueuses cyanosées, élément non-évocateur de la MA. Comme décrit dans la première partie de ce travail, ce sont des muqueuses congestives qui sont d'avantages évocatrices de MA. Pour ce cas, la majorité des réponses concernant les signes cliniques majeurs de la MA sont manquantes. De plus, une première prise de sang a révélé des CK dans les normes. Une seconde mesure des CK quelques heures après aurait permis d'apprécier la cinétique des CK et donc de trancher si l'âne était HP, FP ou AD. Ce cas a donc été qualifié de CD.

Deux ânes (AUT16FR257 et AUT16FR258), qualifiés de CD avec la classification de van Galen ont été infirmés sur base d'une prise de sang. En effet, les résultats de la prise de sang de ces deux cas ont permis d'apprécier les profils en acylcarnitines mais aussi de montrer qu'ils n'avaient ni d'HGA ni de MPCA-carnitine dans le sang.

Une réponse « je ne sais pas » à une question du questionnaire a été considérée comme une absence de réponse pour ne pas biaiser les résultats.

À la suite du classement, 12 cas ont été classés HP, 26 cas FP, pour 1 cas un AD a été posé et 3 sont des CD.

Aucune confirmation histologique n'a été disponible pour l'ensemble des cas de cette étude.

Les dosages de l'HGA et de son métabolite toxique, le MCPA-carnitine ont donné un résultat négatif pour les deux cas testés. Ces cas avaient été classés dans la catégorie GT via l'algorithme de van Galen et al. (2012). En outre, le profil en acylcarnitines n'était pas suggestif d'une MA.

a. Caractéristiques individuelles des ânes

		HP (12 cas)		GT (30 cas)			
		Moyen	7,8	13,3			
Age (années)	Min	1,5	0,7				
	Max	16,4	35				
		n/N	%	n/N	%	Khi 2	Khi 2 critique
Age (années)	≤5	5/9	56%	5/24	21%	3,74	3,84
]5-10]	1/9	11%	8/24	33%	1,63	3,84
]10-15]	2/9	22%	4/24	17%	0,14	3,84
	>15	1/9	11%	7/24	29%	1,16	3,84
Genre	Femelle	9/11	82%	14/26	54%	2,57	3,84
	Hongre	2/11	18%	8/26	31%	0,62	3,84
	Entier	0/11	0%	4/26	15%	1,9	3,84

Figure 6 : Caractéristiques individuelles des ânes ; N= nombre de réponses pour une catégorie, n= nombre de réponses positives pour cette catégorie, HP : atteinte hautement probable de MA ; FP : atteinte faiblement probable de MA ; MA : myopathie atypique ; CD : cas douteux ; AD : autre diagnostic ; GT : groupe témoin ; GT : FP+AD+CD.

L'âge moyen des ânes HP est de 7,8 alors que l'âge moyen des ânes GT est de 13,3.

Au sein des groupes HP et GT, les ânes les plus jeunes avaient respectivement 1,5 et 8 mois et les ânes les plus âgés avaient respectivement 16 et 35 ans. Les ânes HP ont donc un intervalle d'âge plus restreint que les ânes GT.

En appliquant $\alpha=5\%$, le test khi2 montre qu'il n'y a pas de différences significative entre les ânes HP et GT concernant l'âge.

b. Données sémiologiques : Signes et examens cliniques :

		HP AM (12 cas)		GT=FP+AD+CD (30 cas)		Khi 2	Khi-2 critique $\alpha=0,05$	
		n/N	%	n/N	%			
Signes cliniques		Faiblesse	8/9	89%	18/19	95%	0,31	3,84
		Raideur	7/9	78%	10/16	63%	0,62	3,84
		Tremblement	6/9	67%	7/17	41%	1,53	3,84
		Transpiration	1/8	13%	4/17	24%	0,41	3,84
		Couché la majeure partie du temps	8/9	89%	16/19	84%	0,11	3,84
		Debout (la majeure partie de la journée)	1/9	11%	3/19	16%	0,11	3,84
		Pigmenturie	6/7	86%	1/6	17%	6,20	3,84
Examen Clinique	Muqueuses	Normale	1/4	25%	6/8	75%	2,74	3,84
		Congestive	2/4	50%	1/8	13%	2,00	3,84
		Cyanosée	0/4	0%	1/8	13%	0,55	3,84
		Ictérique	1/4	25%	0/8	0%	2,18	3,84
	Temperature (°C)	Hyperthermie >38,5	0/8	0%	0/11	0%	#DIV/0!	3,84
		Hypothermie <37	6/8	75%	7/11	64%	0,28	3,84
		Normale: 37-38,5	2/8	25%	4/11	36%	0,28	3,84
	Frequence cardiaque (bpm)	Tachycardie >45	5/5	100%	8/8	100%	#DIV/0!	3,84
	Rythme cardiaque	Regulier	4/4	100%	5/8	63%	2,00	3,84
		Arrythmie	0/4	0%	3/8	38%	2,00	3,84
	Bruit cardiaque	Normal	2/2	100%	5/6	83%	0,38	3,84
		Murmure	0/2	0%	1/6	17%	0,38	3,84
	Frequence respiratoire (rpm)	Normale = 15	0/4	0%	1/6	17%	0,74	3,84
		Augmentée >15	4/4	100%	5/6	83%	0,74	3,84
		Diminuée <15	0/4	0%	0/6	0%	#DIV/0!	3,84
	Respiration	Normale	4/4	100%	6/7	86%	0,63	3,84
		Dyspnée	0/4	0%	1/7	14%	0,63	3,84
	Bruits digestifs	Normaux	1/3	33%	3/6	50%	0,23	3,84
		Diminués	0/3	0%	0/6	0%	#DIV/0!	3,84
		Augmentés	2/3	67%	3/6	50%	0,23	3,84
	Dysphagie		0/8	0%	0/10	0%	#DIV/0!	3,84
	Obstruction œsophagienne		0/2	0%	0/4	0%	#DIV/0!	3,84
	Signe de colique		3/8	38%	1/15	7%	3,45	3,84
Distension vésicale (Fouiller rectal)	Oui	1/4	25%	0/4	0%	1,14	3,84	
	Non	3/4	75%	4/4	100%	1,14	3,84	
Évaluation de la souffrance	Sévère	2/4	50%	2/10	20%	1,26	3,84	
	Modérée	2/4	50%	5/10	50%	0,00	3,84	
	Légère	0/4	0%	3/10	30%	1,53	3,84	
Appétit	Anorexie	3/8	38%	4/15	27%	0,29	3,84	

	Appétit Conservé	4/8	50%	10/13	77%	1,62	3,84
	Appétit Diminué	4/8	50%	3/13	23%	1,62	3,84

Figure 2 : Symptomatologie et examen clinique des ânes HP et GT. N= nombre de réponses pour une catégorie, n= nombre de réponses positives pour cette catégorie, HP : atteinte hautement probable de MA ; FP : atteinte faiblement probable de MA ; MA : myopathie atypique ; CD : cas douteux ; AD : autre diagnostic ; GT : groupe témoin ; GT : FP+AD+CD ; bpm : battement par minute ; rpm : respiration par minute.

La pigmenturie, les muqueuses congestives, les signes de colique et l'évaluation de la souffrance sont des paramètres dont la fréquence est bien plus élevée pour les ânes HP que pour les ânes GT. Le groupe HP a un pourcentage légèrement plus élevé que le GT en ce qui concerne la raideur, les tremblements, l'anorexie et le fait d'être couché la majeure partie du temps. Cependant seule la pigmenturie est significativement différente entre les deux groupes en ce qui concerne les signes cliniques.

Aucune anomalie de rythme cardiaque ou de souffle n'est constatée pour le groupe HP.

Les signes cliniques présents chez les asiniens HP sont par ordre de fréquence : une souffrance sévère à modérée (100%), de la polypnée (100%), de la tachycardie (100%), de la faiblesse (89%), une position couchée (89%), de la pigmenturie (86%), de la raideur (78%), de l'hypothermie (75%) et une augmentation des bruits digestifs (67%). La présence de muqueuses congestives a été rapportée chez la moitié des ânes HP.

c. Facteurs de risques

Le tableau ci-dessous reprend les différents facteurs de risques identifiés dans de précédentes études de MA chez les chevaux (Votion et al. 2020). Le groupe d'ânes HP et GT ont été comparés pour chacun de ces facteurs.

		HP AM (12 cas)		GT=FP+AD+CD (30 cas)		Khi 2	Khi-2 critique $\alpha=0,05$
		n/N	%	n/N	%		
Données démographique	Age <36 mois	2/9	22%	4/24	17%	0,14	3,84
	Embonpoint maigre ou normal	8/9	89%	10/12	83%	0,13	3,84
Gestion	Temps pâturage pâturage 24h	2/3	67%	8/12	67%	0,00	3,84
	Peu actif physiquement	1/1	100%	9/10	90%	0,11	3,84
	Historique de mortalité sur cette pâture	3/3	100%	9/13	69%	1,23	3,84

Figure 3 : Facteurs de risques identifiés dans de précédentes études portant sur les chevaux. N= nombre de réponses pour une catégorie, n= nombre de réponses positives pour cette catégorie, HP : atteinte hautement probable de MA ; FP : atteinte faiblement probable de MA ; MA : myopathie atypique ; CD : cas douteux ; AD : autre diagnostic ; GT : groupe témoin ; GT : FP+AD+CD.

Les pourcentages des facteurs de risque « moins de 3 ans », « embonpoint maigre ou normal », « peu actif physiquement » et « historique de mortalité sur cette pâture » sont légèrement plus élevés chez les ânes appartenant au groupe HP. Il semblerait que l'épandage du **fumier est plus fréquent chez les ânes GT par rapport au groupe HP.**

Aussi, le pourcentage du facteur de risque « pâture bordée par une zone d'accumulation » est nettement plus élevé dans le GT (43%) par rapport au groupe HP (0%).

Les pourcentages des facteurs de risque « présence d'érable sycomore en bordure de prairie » et « temps pâturage=24h » sont les mêmes pour les deux groupes HP et GT.

Nous pouvons par ailleurs noter que l'ensemble des cas pour lesquels avons une réponse concernant la présence d'érable sycomore en bordure de prairie ont répondu positivement qu'il s'agisse des HP ou du GT.

Cependant, l'analyse statistiques montre que les facteurs de risque précédemment démontrés chez les chevaux ne sont pas présent de manière significative chez les ânes HP en comparaison du GT.

d. Facteurs préventifs

Le tableau ci-dessous reprend les différents facteurs préventifs établis dans de précédentes études portant principalement sur les chevaux (Votion et al. 2020).

		HP AM (12 cas)		GT=FP+AD+CD (30 cas)		Khi 2	Khi-2 critique $\alpha=0,05$
		n/N	%	n/N	%		
Données démographique	Surpoids	1/9	11%	2/12	17%	0,13	3,84
	Vermifuge >2 par an	5/5	100%	9/12	75%	1,52	3,84
Gestion	Vaccination 1x par an	5/6	83%	9/17	53%	1,72	3,84
	Activité physique régulière	0/1	0%	1/10	10%	0,11	3,84
	<6h en pâture	0/3	0%	3/12	25%	0,94	3,84
	Compléments alimentaires	0/5	0%	4/7	57%	4,29	3,84
Nourriture	Pierre à sel	3/3	100%	7/11	64%	1,53	3,84
	Eau de distribution	5/5	100%	8/8	100%	#DIV/0!	3,84

Figure 4 : Facteurs préventifs identifiés dans de précédentes études portant sur les chevaux. N=Nombre de réponses pour une catégorie n=Nombre de réponses positives pour cette catégorie ; HP : atteinte hautement probable de MA ; FP= atteinte faiblement probable de MA ; MA :Myopathie atypique, CD :Cas douteux ; AD :Autre diagnostic ; GT :Groupe témoin=FP+AD+CD

Nous pouvons voir que le pourcentage des facteurs préventifs « moins de 6 heures en pâture » et « reçoit des compléments alimentaire » sont nettement plus bas pour les ânes HP par rapport aux ânes GT.

Le facteur de risque « activité régulière » est légèrement plus élevé pour le GT par rapport aux ânes HP.

L'ensemble des ânes HP sont vermifugés, vacciné régulièrement, ont à leur disposition une pierre à sel. Tous les ânes de cette étude dont le système d'abreuvement est connu disposent d'une eau de distribution.

L'analyse statistique a montré que le seul critère significativement différent concernant les facteurs préventifs était la distribution de compléments alimentaire. Aucun âne HP ne recevait de complément alimentaire alors que 57% des ânes GT en recevaient.

e. Caractéristiques des pâtures

	HP AM (12 cas)		GT=FP+AD+CD (30 cas)		Khi 2	Khi-2 critique $\alpha=0,05$
	n/N	%	n/N	%		
Présence d'érables sycomores	3/3	100%	11/11	100%	#DIV/0!	3,84
Pâturage bordée par zone d'accumulation d'eau	0/5	0%	6/14	43%	3,13	3,84
Herbe rase	2/5	40%	7/14	50%	0,15	3,84
Herbe fournie	3/5	60%	4/14	29%	1,56	3,84
Herbe absente	0/5	0%	3/14	21%	#DIV/0!	3,84
Épandage fumier	1/5	20%	3/11	27%	0,10	3,84

Toutes les réponses disponibles concernant le critère « présence d'érables sycomores dans la prairie ou en bordure de prairie » étaient positives. Donc tous les ânes avaient accès au toxique aussi bien les ânes HP et GT.

Il est rapporté que 100% des ânes GT ont eu la possibilité d'ingérer des samares à l'automne contre 50% des ânes HP. De plus, 100% des ânes HP ont eu la possibilité d'ingérer des plantules au printemps contre 40% pour les ânes GT.

L'analyse statistique ne suggère aucune différence significative entre les pâtures de ânes HT et celles des ânes GT.

3. Discussion

L'ensemble des paramètres ne sont pas connus pour tous les asiniens de ce travail. Certaines données n'ont donc pas pu être entièrement exploitées et certains résultats obtenus peuvent être non représentatifs de la réalité.

À travers l'analyse statistique, il ressort que la pigmenturie plus présente dans le groupe HP et la distribution d'un complément alimentaire plus fréquente dans le groupe GT sont les deux seuls critères significatifs ressortant de notre analyse.

Nous pouvons donc suggérer que la pigmenturie est un critère à haut pouvoir diagnostique de la MA chez les asiniens.

L'ensemble des asiniens de ce travail a été recensé sur base d'une suspicion d'atteinte de la MA. L'absence de pigmenturie chez les ânes suspectés de MA pourrait donc orienter le diagnostic vers une autre pathologie. Cependant, la pigmenturie peut passer inaperçue si celle-ci est associée à de la dysurie/anurie. De plus, la pigmenturie peut ne pas être présente dès le début de la MA. Un des cas HP (copâturant avec des chevaux atteints de MA) ne présente pas de pigmenturie. Cependant, dans une précédente étude, deux chevaux confirmés de MA ne présentaient pas de pigmenturie. La présence d'une urine de couleur normale ne doit pas être un critère pour rejeter le diagnostic de MA. En effet, il y a un délai entre la rhabdomyolyse aiguë et l'excrétion de la myoglobine dans les urines (Votion et al.2007)

Les ânes GT recevaient significativement plus de compléments alimentaires_s que les ânes HP. Aucun âne HP ne recevait de compléments_s alimentaires_s. Les asiniens sans supplémentation seraient plus enclins à rechercher d'autres sources d'énergie que de l'herbe pour assurer leur besoin énergétique, ce qui favoriserait l'ingestion de samares_s ou plantules_s et donc le développement de la MA. La distribution de compléments_s alimentaires_s aux ânes en pâtures serait un facteur préventif efficace pour dissuader les asiniens de consommer des plantules ou samares et donc limiter les cas de MA. + le fait que la MA est une perturbation du métabolisme énergétique

L'hypothèse que les ânes de moins de 5 ans soient plus à risque de développer la MA n'a pas été confirmée par l'analyse statistique pour $\alpha : 0,05$. ($\chi^2 = 3,74$; χ^2 critique $\alpha : 0,05 = 3,84$). Au vu de la faible différence entre la valeur de χ^2 et χ^2 critique, étudier ce paramètre sur un plus grand effectif d'asiniens serait intéressant. + évolution de l'âge au cours des années – cf. article FAQs 2020

La moyenne d'âge des ânes GT est plus élevée que celle des ânes HP. L'intervalle d'âge du groupe HP (1,5 -16 ans) est plus restreint que celle du groupe GT (8 mois – 35 ans). Cela suggère que les ânes seraient plus à risque de développer la MA au cours de la première moitié de leur vie. Une des hypothèses qui pourrait expliquer la prédisposition de MA liée au jeune âge serait la mise en place chez les asiniens d'une immunité contre la toxine responsable de la MA, les ânes ayant été précédemment atteints de MA pourraient donc avoir acquis une résistance contre la toxine.

En dehors de deux cas infirmés sur base d'une prise de sang, tous les autres ânes de ce travail ont un diagnostic provisoire. Parmi les ânes HP, aucune confirmation sur base de l'histologie ou de prise de sang n'a été faite. L'analyse de cas d'asiniens confirmés sur base de l'histologie ou d'une prise de sang aurait apporté davantage de précision à ce travail.

Les outils diagnostiques actuellement disponibles pour confirmer la MA ont un pouvoir diagnostique différent :

- Classification van Galen permet de poser un **pré-diagnostic**. Cependant cette classification a ses limites. Basée essentiellement sur des signes cliniques, cette classification peut être subjective, d'autant plus pour les asiniens où le masquage des signes cliniques est fréquent. Dans certains cas, les informations ne permettent pas de trancher si la probabilité de MA est haute ou faible. Le recours à d'autres outils diagnostics est alors indispensable.
- L'histologie musculaire : avant la découverte de la cause en 2014, l'histologie était le seul moyen de confirmer un cas de MA. Les fibres musculaires affectées spécifiquement lors de MA sont les

fibres lentes, qui utilisent les lipides comme sources d'énergie. Cependant, ces fibres ne peuvent pas être mis en évidence par une analyse histologique classique. De plus, les prélèvements histologiques étant principalement faits à l'aveugle, la probabilité de passer à côté des lésions est grande. D'une part, cette méthode peut donner de faux positifs car les lésions obtenues avec une histologie classique ne peuvent pas être différenciées d'autres pathologies (autres types de myopathies, décubitus prolongé de l'animal). D'autre part, des prélèvements faits dans des zones intactes entraînent l'apparition de faux négatifs.

- Dosages sanguins de l'HGA, des acylcarnitines et de MPCA-carnitine : une grande sensibilité de ces dosages a été démontrée chez les chevaux. Il s'agit de la méthode la plus fiable pour confirmer le diagnostic de MA (Boemer et al. 2017).

Concernant les chevaux, ceux de moins de 3 ans sont particulièrement à risque de développer la MA (Votion et al., 2020). Dans ce travail, la période à risque concernant les asiniens serait, au vu des statistiques plutôt pour les ânes de moins de 5 ans.

L'ensemble des cas de cette étude pâturent à proximité directe d'érables sycomores (HP et GT) tous sont donc potentiellement en contact avec le toxique, pourtant tous n'ont pas été intoxiqués et n'ont donc pas développé la myopathie atypique. Les ânes pourraient être moins sensibles que les chevaux ou les asiniens pourraient être moins enclins à ingérer des samares/plantules que les chevaux. Il faudrait avoir accès aux profils d'acylcarnitines et à la concentration en HGA et de MPCA de l'ensemble des cas pour pouvoir évaluer cela.

III. Conclusion

Pistes de conclusion :

La pigmenturie est un signe clinique à fort pouvoir diagnostique de la MA chez les asiniens.

La distribution de compléments alimentaires semble être un élément majeur dans la prévention de la MA chez les asiniens.

La prévention reste la meilleure façon d'éviter la MA. Le vétérinaire joue un rôle majeur dans le contrôle de la MA, en informant davantage les propriétaires sur la MA.

Aussi, il est souhaitable que les vétérinaires de terrain déclarent les cas d'asiniens suspects d'être atteints de MA afin de constituer une base de données conséquente qui permettrait de tirer davantage de conclusions sur les spécificités de la MA chez les asiniens.

Il serait intéressant de faire un travail similaire sur un plus grand effectif d'asiniens afin d'écartier le biais que représente un échantillon de petite taille.

Abréviations utilisées :

MA : myopathie atypique

HP : hautement probable

FP : faiblement probable

AD : autre diagnostic

CC : cas confirmé sur base toujours de l'algorithme (= histologie)

CD : cas douteux

CK : créatines kinases

UI : unité internationale

Bpm : battement par minutes

RPM : respiration par minute

HGA : hypoglycine A

MCPA : acide ~~méthylèncyclopropylacétique~~ méthylèncyclopropylacétique

Ifce : institut français du cheval et de l'équitation