



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints> ID : 10844

To cite this version :

Serres, Edouard. *Principales affections héréditaires de l'appareil locomoteur du cheval : état de l'art et perspectives*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, 2013, 138 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

ANNEE 2013 THESE : 2013 – TOU 3 – 4076

PRINCIPALES AFFECTIONS HÉRÉDITAIRES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR DU CHEVAL : ÉTAT DE L'ART ET PERSPECTIVES

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

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

par

Edouard, Philippe, Antoine SERRES

Né le 17 mars 1988 à AURILLAC (15)

Directeur de thèse : M. Gabriel CUEVAS RAMOS

JURY

PRESIDENT :

Mme Bettina COUDERC

Professeur à l'Université Paul Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEURS :

M. Gabriel CUEVAS RAMOS

M. Guy-Pierre MARTINEAU

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt
ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : M. A. MILON

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **AUTEFAGE André**, *Pathologie chirurgicale*
- M. **CORPET Denis**, *Science de l'Aliment et Technologies dans les Industries agro-alimentaires*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- M. **EUZEBY Jean**, *Pathologie générale, Microbiologie, Immunologie*
- M. **FRANC Michel**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- M. **MARTINEAU Guy**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **REGNIER Alain**, *Physiopathologie oculaire*
- M. **SAUTET Jean**, *Anatomie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Physiologie et Thérapeutique*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BENARD Geneviève**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **DUCOS DE LAHITTE Jacques**, *Parasitologie et Maladies parasitaires*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la Reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LIGNEREUX Yves**, *Anatomie*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PICAVET Dominique**, *Pathologie infectieuse*
- M. **SANS Pierre**, *Productions animales*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Pathologie médicale des Equidés et Carnivores*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

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

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mlle **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mlle **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
M. **JOUGLAR Jean-Yves**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mlle **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
Mlle **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
M. **CUEVAS RAMOS Gabriel**, *Chirurgie Equine*
Mme **DANIELS Hélène**, *Microbiologie-Pathologie infectieuse*
M. **DOSSIN Olivier**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
Mlle **FERRAN Aude**, *Physiologie*
M. **GUERIN Jean-Luc**, *Elevage et Santé avicoles et cunicoles*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
Mlle **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique des animaux de rente*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mlle **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mlle **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
Mme **PRADIER Sophie**, *Médecine interne des équidés*
M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*
Mme **TROEGELER-MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie (disponibilité à cpt du 01/09/10)*
M. **VERWAERDE Patrick**, *Anesthésie, Réanimation*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

MAITRES DE CONFERENCES et AGENTS CONTRACTUELS

- M. **BOURRET Vincent**, *Microbiologie et infectiologie*
Mme **FERNANDEZ Laura**, *Pathologie de la reproduction*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mlle **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie*
Mlle **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
Mlle **PASTOR Mélanie**, *Médecine Interne*
M. **VERSET Michaël**, *Chirurgie des animaux de compagnie*

Dédicaces

A Madame le Professeur Bettina COUDERC

Professeur de l'Université Paul Sabatier, Toulouse

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Service de Biochimie et Biologie moléculaire

Cancérologie et biotechnologies - Institut Claudius Régaud

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur Gabriel CUEVAS RAMOS

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Chirurgie équine

Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse,
Pour sa grande disponibilité et sa réactivité lors de la réalisation de celle-ci,
Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect les plus sincères.

A Monsieur le Professeur Guy-Pierre MARTINEAU

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour

Qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury de thèse,
Sincères remerciements.

Aux vétérinaires que j'ai côtoyés pendant ces cinq ans, qui m'ont accueilli en stage et m'ont beaucoup appris. Merci notamment aux **Docteurs Monet, Pouchot et Delarbre** (Mauriac, 15), chez qui j'ai fait mon premier stage vétérinaire, ainsi qu'aux **Docteurs Vincent Amman** (Pau, 64), **François Martin** (Saint-Cannat, 13) et **Stéphanie Chalier** (Aurillac, 15).

Remerciements

A **mes parents**, pour m'avoir permis d'en arriver là, par le soutien et les conseils que vous m'avez apportés tout au long de mes études. Soyez certains de ma reconnaissance et de mon affection, même si je ne les exprime que rarement.

A **Diane**, pour tout ce qu'on a partagé quand on était gamins. Parce que tu es ma grande sœur, et que la distance n'y changera jamais rien dans mon cœur.

A **Arthur**, mon frère et mon ami, pour ta présence, ta joie de vivre et ta passion pour les chevaux. Pour tous nos points communs, mais surtout pour nos différences, qui font de toi un modèle à mes yeux.

A **mes grands-parents**. J'espère vous rendre fiers en devenant vétérinaire.

A **Auréline, Barbara, Arthur, Aurélien et Marc** en souvenir des quatre années passées ensembles à l'ENVT. Merci pour votre amitié, votre humour, pour tous ces moments partagés autour de pizzas, de raclettes, de jeux mais surtout autour de bonnes bières.

A tout **mon groupe d'équine de Nantes**, en raison de ce qu'on a partagé pendant nos rotations cliniques et de toutes vos blagues lourdes : L'Erasmus toulousain vous salue bien, et espère vous revoir bientôt. Petite pensée particulière pour ma binôme **Gwen**, pour **Dédé** et sa bonne humeur (sauf le matin) et pour **Tanguy** et son humour « fleuri ».

A **Fred et Paul**, mes deux acolytes de prépa, ainsi qu'à **Ségo, Marie-Fleur** et tous les 133.

A **Géraud**, pour notre amitié qui dure depuis le collège ; à **Max**, pour tout ce qu'on a partagé depuis la seconde ; à mes amis d'Aurillac : **Mailys, Laura, Virginie, Pauline, Michaël, Poche** et tous les autres.

A tous mes amis de Toulouse et Nantes :

A **Bla, PE, Charles, Maxime**, pour les discussions rarement sérieuses que l'on a eues et que l'on aura encore.

A **Marielle et Thibault** qui m'ont précédé « sur les bancs de l'école », et **Ben, Antoine, Adèle, De Ol', Jessica** parmi ceux qui m'y suivent.

A **Valérie, Mich-Mich, PM, Carpette, Pauline, Tristan, Kazan, Pierre, JP** pour ces rares mais bons moments passés ensembles à Nantes

A **Géraldine, Bodow et Virginie, Anne-Caroline**, et tous les autres que je ne cite pas ici sans pour autant les oublier.

A **Yves et la famille Barbès**, pour m'avoir permis de réaliser dès mon enfance que je travaillerais avec des animaux.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	12
TABLE DES ILLUSTRATIONS	13
INTRODUCTION	15
PARTIE A : AFFECTIONS HEREDITAIRES MONOGENIQUES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR DU CHEVAL	18
I). PARALYSIE PERIODIQUE HYPERKALIEMIQUE EQUINE.....	18
I).1. <i>Données épidémiologiques et cliniques concernant la paralysie périodique hyperkaliémique équine.</i> 18	
I).1.1. Formes cliniques.....	19
➤ Présentation clinique classique chez les individus hétérozygotes.....	19
➤ Une forme plus sévère chez les individus homozygotes	20
➤ Déclenchement des crises et facteurs favorisants	21
➤ Modifications hémato-biochimiques au cours d'un accès d'HYPP.....	22
I).1.2. Examens complémentaires et diagnostic d'HYPP.....	23
➤ Moyens diagnostiques actuels	23
➤ Autres tests diagnostiques	23
I).2. <i>Physiologie musculaire et éléments de pathogénie</i>	25
I).2.1. Potentiel de repos et potentiel d'action.....	25
I).2.2. Scénario chez les individus affectés.....	26
I).3. <i>Caractéristiques génétiques de la paralysie périodique hyperkaliémique équine</i>	27
I).3.1. Origine familiale de l'affection.....	27
I).3.2. Mode de transmission	28
I).3.3. Déterminisme génétique de la maladie.....	29
I).3.4. Dispersion de la mutation dans la population équine	29
I).4. <i>Conséquences du déterminisme héréditaire de l'HYPP</i>	30
I).4.1. Sélection positive des individus affectés	30
I).4.2. Conséquences en termes d'élevage et de croisements.....	31
I).4.3. Pénétrance incomplète et expression variable.....	32
I).4.4. Mesures prises pour réduire la prévalence de la mutation	32
II). MYOPATHIE PAR STOCKAGE DE POLYSACCHARIDES.....	33
II).1. <i>Présentation clinique et paraclinique de la myopathie par stockage de polysaccharides</i>	33
II).1.1. Caractéristiques des crises aiguës	33
➤ Déclenchement et facteurs de risque	33
➤ Manifestations cliniques de rhabdomyolyse.....	34
➤ Modifications biochimiques	35
II).1.2. Evolution chronique de la maladie	35
II).1.3. Un diagnostic par biopsie musculaire	36
➤ Une accumulation de glycogène et de polysaccharides.....	36
➤ Lésions histologiques et grades.....	37
➤ La biopsie musculaire permet le diagnostic	39
II).2. <i>Mécanisme pathogénique de la myopathie par stockage de polysaccharides</i>	39
II).3. <i>Données épidémiologiques</i>	41
II).4. <i>Aspects génétiques de la myopathie par stockage de polysaccharides</i>	42
II).4.1. Au niveau moléculaire	42
II).4.2. Dominance incomplète.....	43
II).4.3. Existence de deux formes de l'affection	43
II).4.4. Dispersion de la mutation et implications	45
II).4.5. Exemples de fréquences alléliques au sein de certaines races.....	48
II).4.6. Une pénétrance très variable	49
II).4.7. D'autres gènes interviennent dans le déterminisme génétique de la myopathie par stockage des polysaccharides.....	50

PARTIE B : ASPECTS GENETIQUES DE L'OSTEOCHONDROSE CHEZ LE CHEVAL : UNE AFFECTION A DETERMINISME COMPLEXE	51
I). L'OSTEOCHONDROSE : PATHOGENIE ET CARACTERISTIQUES DES LESIONS	51
I).1. <i>Pathogénie de l'entité « ostéochondrose »</i>	51
I).1.1. Rappels sur la croissance osseuse.....	52
I).1.2. Mécanismes pathogéniques initiaux	53
I).1.3. Evolution des lésions au cours de la première année.....	54
I).2. <i>Les lésions d'ostéochondrose</i>	55
I).3. <i>Localisations préférentielles des lésions</i>	56
II). ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES DE L'AFFECTION	59
II).1. <i>Conséquences cliniques des lésions d'ostéochondrose</i>	59
II).2. <i>Répartition de l'affection et données de prévalence</i>	60
II).2.1. Généralités	60
II).2.2. Prévalence chez les Trotteurs	60
II).2.3. Prévalence chez les chevaux de sport.....	61
II).2.4. Chez les chevaux de trait	62
II).2.5. Bilan sur les différences de prévalence entre races.....	63
II).3. <i>Quelques mots sur les facteurs prédisposants</i>	64
III). PARAMETRES GENETIQUES DE L'OSTEOCHONDROSE : ESTIMATIONS ET IMPLICATIONS	65
III).1. <i>Valeurs d'héritabilité</i>	65
III).1.1. Héritabilité globale de l'affection	65
III).1.2. Héritabilités en fonction de l'articulation touchée	66
III).1.3. Limite des estimations d'héritabilité	68
III).2. <i>Corrélations génétiques entre les différentes lésions</i>	69
IV). APPORTS DE LA GENOMIQUE	70
IV).1. <i>QTL associés à l'ostéochondrose et à sa forme « dissecans »</i>	70
IV).1.1. Principaux QTL.....	70
➤ QTL mis en évidence grâce à l'analyse de liaison génétique	70
➤ QTL détectés par étude d'association pangénomique	71
➤ Bilan sur les QTL potentiels et leurs localisations.....	72
IV).1.2. Remarques sur les localisations des QTL.....	74
IV).2. <i>Principaux gènes candidats proposés</i>	76
IV).3. <i>Etude de l'expression des gènes</i>	77
V). PERSPECTIVES EN TERMES DE SELECTION.....	78
V).1. <i>Lien avec conformation et performances</i>	78
V).2. <i>Simulations de programmes de sélection</i>	78
VI). CAS DES FRAGMENTS OSTEOCHONDRAUX PALMAIRES ET PLANTAIRES	80
PARTIE C : AUTRES AFFECTIONS HEREDITAIRES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR DU CHEVAL	82
I). RHABDOMYOLYSE RECIDIVANTE INDUITE A L'EFFORT	82
I).1. <i>Données d'épidémiologie</i>	82
I).1.1. Prévalence de l'affection	82
I).1.2. Facteurs de risque chez les galopeurs	83
I).1.3. Syndrome de rhabdomyolyse à l'exercice dans d'autres races de chevaux	83
➤ Une affection similaire chez les Trotteurs	83
➤ Rhabdomyolyse induite par l'exercice chez les chevaux de polo	84
I).2. <i>Aspects cliniques et paracliniques de la rhabdomyolyse récidivante induite par l'exercice</i>	84
I).2.1. Expression clinique de l'affection	84
I).2.2. Facteurs déclenchants des épisodes.....	85
I).2.3. Examens complémentaires et diagnostic de laboratoire.....	85
I).3. <i>Éléments de physiopathogénie de la rhabdomyolyse récidivante à l'exercice</i>	86
I).4. <i>Aspects génétiques de la rhabdomyolyse récidivante induite à l'exercice</i>	88

I).4.1. Transmission	88
I).4.2. Estimations d'héritabilité.....	89
I).4.3. Exclusion de gènes candidats fonctionnels.....	89
I).4.4. Recherche de QTL et apports de la génomique.....	90
II). SYNDROME PODOTROCHLEAIRE	92
II).1. <i>Présentation clinique du syndrome podotrochléaire</i>	93
II).1.1. Expression clinique du syndrome	93
II).1.2. Réponses aux tests lors de l'examen orthopédique	93
II).2. <i>Lien entre forme de l'os et risque de syndrome podotrochléaire</i>	94
II).2.1. Evaluation radiographique de l'os naviculaire.....	94
II).2.2. Quelques mots sur les autres techniques d'imagerie médicale utiles lors de syndrome podotrochléaire	95
II).3. <i>Génétique du syndrome podotrochléaire</i>	96
II).3.1. Prédispositions raciale et familiale	96
II).3.2. Données d'héritabilité et corrélations génétiques	97
II).3.3. Simulations de schéma de sélection.....	97
II).3.4. QTL potentiels sur différents chromosomes et gènes candidats.....	98
III). HEREDITE DES DEFAUTS D'APLOMBS DES MEMBRES CHEZ LE CHEVAL	99
III).1. <i>Quelques mots sur les défauts d'aplombs chez le cheval</i>	99
III).1.1. Généralités	99
III).1.2. Evaluation visuelle des déviations d'aplombs.....	100
III).1.3. Classification des défauts d'aplombs.....	101
III).1.4. Eléments d'étiologie des déviations d'aplombs.....	101
III).1.5. Evolution des aplombs pendant la croissance	102
III).2. <i>Conformation, intégrité de l'appareil locomoteur et performances sportives</i>	103
III).2.1. Défauts d'aplombs et intégrité des membres	103
III).2.2. Relations entre aplombs et performances	104
III).3. <i>Aspect héréditaire des déviations d'aplombs</i>	105
III).3.1. Héritabilités globales des défauts d'aplombs	105
III).3.2. Données d'héritabilité en fonction du défaut d'aplombs étudié.....	106
III).3.3. Corrélations génétiques.....	108
III).3.4. Difficultés de l'interprétation des paramètres génétiques des irrégularités d'aplombs	109
PARTIE D : ELEMENTS DE DISCUSSION ET PERSPECTIVES	111
I). LIMITES A L'ETUDE DES MALADIES HEREDITAIRES DE L'APPAREIL MUSCULO-SQUELETTIQUE CHEZ LE CHEVAL	111
I).1. <i>Des critères d'inclusion souvent propres à chaque étude</i>	111
I).2. <i>Difficultés liées aux caractéristiques de l'espèce équine</i>	112
II). BILAN SUR LES MALADIES HEREDITAIRES DE L'APPAREIL MUSCULO-SQUELETTIQUE CONNUES DANS L'ESPECE EQUINE	113
II).1. <i>Une connaissance inégale des aspects génétiques des maladies héréditaires du cheval</i>	113
II).2. <i>Existe-t-il d'autres maladies héréditaires touchant le système musculo-squelettique du cheval ?</i>	114
III). PERSPECTIVES	115
III).1. <i>Génomique et maladies : limites de la détection des QTL et perspectives</i>	115
III).2. <i>Stratégies et possibilités en termes de sélection</i>	117
CONCLUSION.....	119
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	121
ANNEXES.....	136
<i>Annexe A : Tableau 9 : Exemples d'anomalies de l'EMG de différents groupes musculaires chez sept chevaux atteints d'HYPP (d'après Robinson, Naylor, Crichlow 1990)</i>	136
<i>Annexe B : Tableau 10 : Liste des QTL potentiels publiés pour les lésions du complexe Ostéochondrose..</i>	136

Liste des abréviations

A : Adénine
ADN : Acide désoxyribonucléique
AQHA : *American Quarter Horse Association*
ASAT : Aspartate amino-transférase
ATP : Adénosine triphosphate
BLUP : *Best Linear Unbiased Predictor*
BWP : *Belgisch Warmbloedpaard* : Cheval de sang Belge
C : Cytosine
CK : Créatine kinase
cM : Centimorgan
DOD : *Developmental orthopedic diseases*
ECA : *Equus caballus autosome* : autosome de l'espèce équine
EDTA : Acide éthylène diamine tétraacétique
EMG : Electromyogramme
FP : Articulation fémoro-patellaire
G : Guanine
h² : Héritabilité
Han : Hanovrien (race de chevaux)
HYPP : *Hyperkalemic periodic paralysis*, pour paralysie périodique hyperkaliémique en français
JOCC : *Juvenile osteochondral conditions* (affections ostéo-articulaires juvéniles)
KWPN : *Koninklijke Vereniging Warmbloed Paardenstamboek Nederland* : Demi-sang hollandais
Mb : Mégabase
MCP : Articulation métacarpo-phalangienne
MTP : Articulation métatarso-phalangienne
NCBT : *Norwegian Coldblood Trotter*
OC : Ostéochondrose (lésions)
OCD : *Osteochondrosis dissecans*
PAS : Acide périodique de Schiff
POF : fragments ostéochondraux palmaires et plantaires des boulets
PS : Pur-sang anglais (*Thoroughbred*)
PSSM : *Polysaccharide storage myopathy*, pour myopathie de stockage des polysaccharides en français
QTL : *Quantitative trait loci*
RER : *Recurrent exertional rhabdomyolyse*, pour rhabdomyolyse récidivante induite à l'exercice en français
SGC : *South German Coldblood Horse*
SNP : *Single-nucleotid polymorphism* (polymorphisme nucléotidique)
STB : *American Standardbred*
T : Thymine
TF : Trotteur Français
TT : articulation tibio-tarsienne
UI : Unité internationale

Table des illustrations

Tableaux :

<i>Tableau 1 : Races de chevaux dans lesquelles la mutation GYS 1 a été retrouvée.....</i>	47
<i>Tableau 2 : Fréquences de l'allèle muté et des porteurs de la mutation (et leurs intervalles de confiance) dans différentes races équinés d'après McCue et coll.(2010).....</i>	49
<i>Tableau 3 : Prévalences de différentes lésions d'ostéochondrose en fonction de l'articulation</i>	63
<i>Tableau 4 : Estimations d'héritabilités h² des lésions associées à l'ostéochondrose en fonction de l'articulation touchée et de la race</i>	67
<i>Tableau 5 : Liste des chromosomes portant un ou des QTL potentiels associés aux lésions d'ostéochondrose (QTL publiés)</i>	73
<i>Tableau 6 : Localisation des QTL pour différentes formes d'ostéochondrose sur les chromosomes ECA 2, 5 et 16 chez les chevaux Hanovriens</i>	74
<i>Tableau 7 : Héritabilités du caractère «aplombs des membres» chez différentes races de chevaux..</i>	106
<i>Tableau 8 : Héritabilités publiées pour différents défauts d'aplombs chez les chevaux.....</i>	107

Figures :

<i>Figure 1 : Liens familiaux des 17 chevaux atteints d'HYPP avec l'étalon A (Impressive), dans l'étude de Naylor, Robinson et Bertone (1992).....</i>	27
<i>Figure 2 : Coupes microscopiques de muscle semi-tendineux d'après McCue, Valberg, Miller, et coll. (2008)</i>	37
<i>Figure 3 : Représentation schématique du cartilage de croissance épiphysaire, d'après Ytrehus et coll. (2007).</i>	52
<i>Figure 4 : Représentation schématique simplifiée de l'évolution des principales lésions radiographiques d'ostéochondrose au cours des 11 premiers mois de vie chez des poulains KWPN, d'après Dik et coll. (1999)</i>	55
<i>Figure 5 : Sites préférentiels pour les lésions d'ostéochondrose de l'articulation tibio-tarsienne chez le cheval, d'après Lykkjen et coll. (2012).....</i>	57
<i>Figure 6 : Sites classiques de fragmentation ostéochondrale dans l'articulation métatarso-phalangienne du cheval, d'après Denoix et coll. (2013).....</i>	58
<i>Figure 7 : Coupe sagittale du pied du cheval montrant les composants de l'appareil podotrochléaire, d'après « The Equine Distal Limb : An Atlas of Clinical Anatomy and Comparative Imaging » p. 38 (Denoix 2000).....</i>	92
<i>Figure 8 : Règles d'aplombs des membres antérieurs (vus de devant (a) et de profil (b)) et postérieurs (vus de profil (c) et de derrière (d)) (d'après Baxter et coll., 2011).....</i>	100

INTRODUCTION

De nos jours, la grande majorité des chevaux et poneys sont utilisés pour pratiquer diverses activités à des niveaux très variables. Qu'il s'agisse de courses hippiques, de sports équestres ou simplement de randonnées de loisir, la pratique de ces disciplines repose sur l'effort physique de l'animal et nécessite donc un appareil locomoteur sain et fonctionnel. Les affections touchant cet appareil constituent un des motifs principaux de soins vétérinaires chez les chevaux de sport (Penell et coll. 2005; Egenvall, Lönnell, Roepstorff 2009) et de non-entraînement ou de contre-performance chez les chevaux de course (Rossdale et coll. 1985; Morris, Seeherman 1991). De plus, les boiteries sont une des entités cliniques les plus détectées au cours des visites d'achat (van Hoogmoed et coll. 2003). Cependant, l'influence sur les performances ultérieures de certaines lésions dépistées grâce à des examens d'imagerie de plus en plus poussés est encore débattue (Grøndahl, Engeland 1995; Jørgensen et coll. 1997; Robert et coll. 2013).

De nombreux travaux ont été entrepris pour mieux comprendre l'origine des affections touchant l'appareil locomoteur du cheval. Un déterminisme génétique a été suspecté voire mis en évidence pour certaines d'entre elles (University of Sydney 2013; Horse Genome Project 2011). D'importantes avancées ont été effectuées ces dernières années dans le domaine de la génétique de l'espèce équine. Après vingt ans de recherches, un projet international a abouti courant 2007 à l'établissement de la séquence ADN du cheval domestique (Horse Genome Project 2011). La publication par Wade et coll. (2009) des résultats de ces travaux sur le génome équin offre de nombreuses possibilités, notamment pour étudier l'éventuel déterminisme génétique de certaines pathologies.

La compréhension des informations apportées par ces recherches et la nécessité de pouvoir expliquer aux éleveurs et propriétaires de chevaux les mécanismes de la transmission des maladies héréditaires impliquent pour le vétérinaire praticien la maîtrise des concepts fondamentaux de la génétique, dont quelques uns sont rappelés ci-dessous.

Le génome du cheval domestique (*Equus caballus*), qui correspond à l'ensemble du matériel génétique de l'espèce, est constitué d'environ 2,7 milliards de paires de nucléotides, formant les molécules d'ADN de 64 chromosomes (Wade et coll. 2009). Ceux-ci sont classés en paires contenant toutes un chromosome hérité de chacun des deux parents. On obtient ainsi 31 paires de chromosomes homologues, ou autosomes (notés ECA), ainsi qu'une paire de chromosomes sexuels. Certaines portions de la séquence nucléotidique d'ADN sont à l'origine d'une fonction cellulaire par l'intermédiaire de la synthèse d'une protéine : ce sont

les gènes. On estime que le génome du cheval en comporte environ 20 300 (Brosnahan, Brooks, Antczak 2010). Tout individu possède donc deux exemplaires de chaque gène qui ne sont pas forcément identiques, situés au même *locus* sur les chromosomes d'une paire : il peut s'agir de deux allèles différents n'ayant pas les mêmes conséquences en termes d'expression (hétérozygotie). Si les deux allèles sont identiques, l'individu est dit homozygote (Jussiau, Montméas, Papet 2006).

Le phénotype désigne l'ensemble des caractères d'un individu, et est le résultat global de l'action de tous ses gènes, plus ou moins influencé par les conditions environnementales. Les différences entre les séquences d'ADN à l'intérieur des gènes ou à proximité de ceux-ci sont à l'origine des variations qui existent entre les phénotypes des individus (Bannasch 2008).

Certains caractères, qui dépendent d'un nombre très limité de gènes, souvent un seul, se transmettent de génération en génération en suivant des règles simples, mises en évidence par Gregor Mendel au XIX^e siècle. Les interactions entre les deux allèles d'un même *locus* déterminent le mode de transmission du caractère considéré : récessif (si deux exemplaires d'un même allèle sont nécessaires pour que l'information qu'ils portent transparaisse dans le phénotype de l'individu) ou dominant (le caractère s'exprime dès lors qu'au moins un allèle dominant est présent). Des interactions plus complexes entre deux allèles peuvent parfois se produire, aboutissant à des phénomènes de co-dominance (Jussiau, Montméas, Papet 2006; Bannasch 2008).

D'autres caractères dépendent d'un nombre plus important de gènes, et sont donc soumis à des modes de transmission plus complexes. Si l'étude des résultats de croisements peut être utile lorsque la transmission suit un modèle mendélien, il est souvent nécessaire d'avoir recours à des méthodes plus sophistiquées pour préciser le déterminisme génétique de ce type de caractères. L'estimation de l'héritabilité (h^2), définie comme le rapport de la variance de la valeur génétique additive (qui peut se transmettre de génération en génération) à la variance phénotypique au sein d'une population donnée, permet par exemple de quantifier l'influence de l'hérédité dans l'expression d'un caractère (Jussiau, Montméas, Papet 2006).

L'essor récent de la génomique équine a conduit à la mise en évidence de régions du génome liées à certains caractères phénotypiques, les QTL (*Quantitative Trait Loci*). Ils sont caractérisés par leur position sur le génome et la part de variance génétique qu'ils expliquent. L'étude d'un QTL se fait grâce aux marqueurs moléculaires polymorphes situés à proximité : il peut s'agir de microsatellites (courtes séquences de bases répétées) ou de SNP (polymorphismes d'un seul nucléotide) (Jussiau, Montméas, Papet 2006).

La première méthode pour rechercher des QTL potentiellement associés à une maladie, appelée analyse de liaison génétique, consiste à étudier la ségrégation des marqueurs moléculaires sur l'ADN de membres de familles dans lesquelles les deux versions du caractère sont présentes. La connaissance des phénotypes de tous les individus permet de mettre en évidence des liens statistiques entre l'expression du caractère et les allèles des marqueurs moléculaires. L'analyse d'association pangénomique est une méthode plus récente, qui consiste à évaluer les associations statistiques entre un très grand nombre de SNP répartis sur tout le génome et les phénotypes d'une population d'individus peu apparentés. Elle est basée sur le fait que les marqueurs à proximité du gène responsable de la maladie ont certains allèles apparaissant de façon plus probable chez les individus atteints que chez les individus sains (Bannasch 2008; Institut de l'élevage 2011). Ces méthodes contribuent à la détection et à la localisation des QTL. L'étape suivante consiste à trouver dans la région chromosomique concernée le gène intervenant dans la maladie. On utilise alors l'approche gène candidat, qui consiste à séquencer des gènes situés à proximité du QTL (candidats positionnels) ou codant pour des protéines potentiellement impliquées dans la pathogénie de l'affection (candidats fonctionnels). Le but est de rechercher une mutation génétique à l'origine de la maladie étudiée.

Les avancées récentes dans le domaine de la génétique équine sont à l'origine d'une meilleure connaissance des maladies héréditaires qui portent atteinte à la fonction de locomotion. Ce travail de synthèse a pour objectif de dresser un état des lieux des affections à caractère héréditaire qui touchent l'appareil locomoteur du cheval. Pour certaines maladies, abordées dans une première partie, la composante génétique est bien identifiée, permettant une compréhension du mécanisme physio-pathogénique. Cependant, de nombreux travaux sont encore en cours sur des pathologies pour lesquelles la composante héréditaire a été démontrée, sans que les gènes et les mécanismes en cause n'aient été déterminés. Celles-ci sont détaillées dans un deuxième temps. Enfin, un paragraphe sera consacré au rôle de la génétique dans la conformation des membres du cheval.

PARTIE A : Affections héréditaires monogéniques de l'appareil locomoteur du cheval

I). Paralyse périodique hyperkaliémique équine

La paralysie périodique hyperkaliémique équine (ou HYPP pour « *HYperkalaemic Periodic Paralysis* ») a été décrite pour les premières fois entre 1985 et 1986 par deux équipes différentes d'universitaires nord-américains (Steiss, Naylor 1986; Cox 1985). Les importantes similitudes qu'elle présente avec certains types de paralysie périodique hyperkaliémique dans l'espèce humaine ont favorisé l'étude et la compréhension de cette affection (Cox, Debowes 1990). Une prédisposition familiale a été soupçonnée dès les premiers cas rapportés (Steiss, Naylor 1986). Les recherches entreprises par la suite ont permis de confirmer l'origine génétique de la maladie et d'identifier la mutation en cause sur le gène *SCN4A* (Rudolph, Spier, Byrns, Hoffman 1992).

I).1. Données épidémiologiques et cliniques concernant la paralysie périodique hyperkaliémique équine

La paralysie périodique hyperkaliémique équine touche les chevaux *Quarter Horses* ainsi que les *Paint Horses*, les *Appaloosas* et d'autres races apparentées aux *Quarter Horses*. Elle est plus souvent décelée chez les chevaux très musclés, notamment utilisés pour des compétitions de Modèles et allures (Cox 1985; Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990; Carr et coll. 1996; Aleman 2008). Elle se retrouve chez les juments comme chez les mâles, bien qu'elle semble plus facilement détectée chez les jeunes mâles âgés de 2 à 3 ans. Cela pourrait être le résultat de l'attention accrue que les propriétaires et entraîneurs portent à cette catégorie de chevaux (Naylor 1994a).

La plupart des cas décrits l'ont été aux Etats-Unis et au Canada, mais la maladie se retrouve aussi sur les autres continents. L'HYPP a par exemple été diagnostiquée chez plusieurs étalons en Australie (Church 1995).

I).1.1. Formes cliniques

➤ *Présentation clinique classique chez les individus hétérozygotes*

La paralysie périodique hyperkaliémique équine est une affection qui s'exprime cliniquement par des épisodes récurrents de fasciculations cutanées puis de spasmes musculaires, dont la fréquence est très variable : certains chevaux n'expriment jamais de symptômes au cours de leur vie alors que d'autres souffrent d'épisodes quotidiens (Carr et coll. 1996; Spier 2006; Aleman 2008; Finno, Spier, Valberg 2009). Il n'y a pas de perte de conscience au cours des crises (Cox 1985; Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990; Smith 1993). Les animaux ne présentent pas de signes cliniques entre celles-ci (Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990). Pour les individus hétérozygotes, les signes apparaissent dans la plupart des cas entre le sevrage et la mise au travail vers l'âge de 2 à 3 ans (Meyer et coll. 1999; Finno, Spier, Valberg 2009).

Les crises spontanées débutent en général par un court épisode de myotonie (Cox 1985; Spier 2006), suivi de brèves fasciculations musculaires observables au niveau de la tête, des épaules, des flancs, de l'encolure et du thorax (Cox 1985; Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990; Reynolds et coll. 1998a; Meyer et coll. 1999). Ces fasciculations constituent le signe le plus fréquent chez les hétérozygotes. Lorsqu'elles sont sévères, elles peuvent aboutir à des contractions globales et désordonnées de la musculature superficielle, qui constituent parfois le seul signe de la maladie, ou à des spasmes de divers groupes musculaires. Ces signes sont notamment visibles au niveau de la face : les spasmes peuvent provoquer la rétraction des lèvres et des paupières, la contraction de la mâchoire ainsi que le prolapsus de la membrane nictitante (qui peut être intermittent, unilatéral ou bilatéral) (Cox 1985; Steiss, Naylor 1986; Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990; Spier, Carlson, Pickar, et coll. 1990; Naylor, Robinson, Bertone 1992; Naylor 1992, 1994a; Meyer et coll. 1999; Spier 2006; Aleman 2008).

L'individu atteint peut aussi présenter une faiblesse musculaire qui se traduit par exemple par un port de tête bas, une augmentation du polygone de sustentation, des chutes sur les genoux. Les allures sont parfois affectées : le cheval se déplace alors avec une démarche spastique, un équilibre altéré. Des signes de parésie postérieure, résultant occasionnellement en une position en « chien assis », ont été décrits (Steiss, Naylor 1986; Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990; Naylor 1992, 1994a; Meyer et coll. 1999; Aleman 2008). La faiblesse peut aller jusqu'à entraîner un collapsus et un décubitus, même si ce dernier n'est pas un signe clinique fréquent (Naylor 1994a; Cox 1985). Celui-ci dure en général entre 15 et 90 minutes

(Cox, Debowes 1990), mais il peut se prolonger pendant plusieurs heures (Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990).

Des symptômes respiratoires sont observés dans certains cas, avec par exemple une tachypnée ou un stridor inspiratoire lié à la paralysie du larynx et du pharynx (Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990; Spier, Carlson, Pickar, et coll. 1990). Une tachycardie et une sudation anormale sont parfois notées, sans que la température corporelle ne soit modifiée (Steiss, Naylor 1986; Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990). Des anomalies de l'électrocardiogramme attribuées à l'hyperkaliémie sont décrites (Church 1995; Bailey, Pablo, Hubbell 1996).

Les crises ont une durée très variable, de quelques minutes (Steiss, Naylor 1986) à plusieurs heures. Elles peuvent être brèves et passer inaperçues. La récupération clinique est en général spontanée et assez rapide à la suite d'une crise (Cox, Debowes 1990; Naylor 1997), et les animaux ne souffrent pas de séquelles de type contractures ou douleurs musculaires. En revanche, les chevaux affectés par l'HYPP semblent présenter plus souvent des traces de traumatismes, qui pourraient être liés à des épisodes non observés (Naylor 1992). De plus, ils tolèrent moins bien l'exercice, ce qui peut les rendre plus réticents à travailler. Le risque de chute au cours d'une séance de travail ne peut être écarté (Steele, Naylor 1996).

Dans de rares cas, une crise peut aboutir à la mort ou à l'euthanasie du cheval (Cox 1985; Robertson et coll. 1992; Naylor 1994a). Le collapsus laryngé et les troubles cardiaques secondaires à l'hyperkaliémie font partie des hypothèses qui sont envisagées pour expliquer les morts brutales et souvent non observées de certains animaux affectés (Meyer et coll. 1999; Naylor et coll. 1999).

➤ *Une forme plus sévère chez les individus homozygotes*

On retrouve chez les individus homozygotes l'ensemble des signes cliniques rapportés chez les chevaux hétérozygotes. Les crises semblent toutefois plus fréquentes et plus sévères, et l'affection se manifeste plus tôt (Naylor et coll. 1999; Finno, Spier, Valberg 2009).

Les individus homozygotes pour la mutation concernée présentent dans la plupart des cas des signes respiratoires, parfois dès les premiers mois de vie (Carr et coll. 1996), se traduisant par des bruits respiratoires anormaux (stridor), notamment lors de phases d'excitation ou d'exercice, ainsi que de la dysphonie (Naylor et coll. 1999). Ces bruits sont liés à des dysfonctions musculaires du larynx et du pharynx entraînant un collapsus pharyngé, une paralysie ou un spasme du larynx, de l'œdème, un déplacement dorsal du voile du palais (Carr et coll. 1996; Guglick, MacAllister, Breazile 1996; Maxson-Sage et coll. 1998) qui

peuvent conduire à une obstruction des voies respiratoires supérieures et à une détresse respiratoire (Spier 2006; Naylor 1997). Des anomalies similaires chez de jeunes poulains sous la mère avaient été décrites dès 1992 sans que leur statut vis-à-vis de la paralysie périodique hyperkaliémique soit confirmé (Traub-Dargatz et coll. 1992). L'ouverture permanente des clapets constituant l'entrée des poches gutturales a été observée chez les individus homozygotes (Carr et coll. 1996; Guglick, MacAllister, Breazile 1996).

Dysphagie (jetage lacté chez les poulains) et ptyalisme sont aussi présents dans certains cas, pouvant être à l'origine d'un retard de croissance et d'un amaigrissement (Guglick, MacAllister, Breazile 1996; Naylor et coll. 1999). Enfin, la mortalité est plus élevée dans les deux premières années de vie (Naylor et coll. 1999).

Naylor rapporte de plus des difficultés à la saillie chez un étalon homozygote pour la mutation, avec une faiblesse voire une cataplexie à la suite du saut, ainsi qu'une urospermie qui pourrait être liée à un dysfonctionnement des muscles de la vessie et de l'urètre (Naylor et coll. 1999).

➤ *Déclenchement des crises et facteurs favorisants*

Les épisodes cliniques sont imprévisibles et il est probable qu'une partie d'entre eux passent inaperçus des propriétaires (Meyer et coll. 1999). Il ne semble pas y avoir de lien entre l'exercice et le déclenchement des crises (Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990). Le transport, le jeûne, le stress ainsi qu'un changement brutal d'alimentation sont considérés comme favorisant leur survenue (Spier 2006; Aleman 2008). Une température fraîche ainsi qu'un exercice suivi d'une mauvaise phase de récupération ont été mentionnés dans les facteurs pouvant précipiter les crises, sans que cela soit établi (Naylor 1994a)

Des complications peuvent se produire lors d'anesthésie générale de chevaux atteints de paralysie périodique hyperkaliémique. Certains auteurs rapportent l'occurrence de crises de la maladie au cours d'une sédation profonde, ainsi que pendant ou après une anesthésie générale, et ce même sur des chevaux n'ayant jamais exprimé de signes cliniques auparavant (Robertson et coll. 1992; Smith 1993; Cornick, Seahorn, Hartsfield 1994; Moody, Parks, Herthel 1995; Bailey, Pablo, Hubbell 1996; Baetge 2007).

Un régime alimentaire trop riche en potassium (lorsque celui-ci constitue plus de 1,1% de la matière sèche ingérée quotidiennement), par exemple lors de distribution d'un fourrage à base de luzerne, augmente le risque d'épisodes cliniques (Reynolds et coll. 1998a; Finno, Spier, Valberg 2009). Certains résultats tendent à montrer que plus la ration est riche en potassium, plus les crises sont intenses et généralisées. Elles sont aussi plus sévères lorsque le

cheval n'est pas habitué à la ration qui lui est distribuée (Reynolds et coll. 1998b). Les repas constituent donc un facteur établi de déclenchement des signes cliniques, et pourraient avoir été un biais dans l'évaluation des autres facteurs de risque (Reynolds et coll. 1998b, 1998a).

➤ *Modifications hémato-biochimiques au cours d'un accès d'HYPP*

Les crises sont précédées d'une diminution modérée de la natrémie, suivie d'une hyperkaliémie apparaissant au cours de l'épisode (parfois absente lors d'une crise mineure) (Naylor 1994a; Spier 2006). Ces modifications sont accompagnées d'une hémococoncentration due à une redistribution des fluides du secteur extracellulaire vers le secteur intracellulaire (Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990). Les valeurs sériques d'activité de la créatine kinase musculaire ne sont que peu augmentées lors des crises (Finno, Spier, Valberg 2009).

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'hyperkaliémie associée aux crises. Celle-ci pourrait être secondaire à une libération d'ions potassium K^+ dans la circulation par les cellules musculaires de manière à repolariser leurs membranes. Il se peut aussi que le potassium d'origine alimentaire pénètre moins facilement dans les myocytes affectés et s'accumule dans le sérum.

Le dosage du potassium sanguin au cours d'une crise ou dans les deux heures qui suivent peut mettre en évidence l'hyperkaliémie (Steiss, Naylor 1986) (généralement entre 5,0 et 11,7 mmol/L (Cox, Debowes 1990; Spier, Carlson, Pickar, et coll. 1990; Naylor 1997; Aleman 2008)). La kaliémie retrouve des valeurs normales très rapidement après l'arrêt des signes cliniques (Cox 1985). Le prélèvement doit être réalisé sur tube EDTA et centrifugé rapidement de manière à séparer le plasma des cellules sanguines pour éviter une augmentation artéfactuelle de la concentration en potassium suite à leur lyse.

Stewart et coll. décrivent en 1993 deux cas chez lesquels certaines crises de paralysie périodique ne s'accompagnaient pas d'hyperkaliémie. Bien que de nombreux éléments anamnestiques, épidémiologiques et cliniques soient compatibles avec cette affection, le diagnostic de certitude n'a pas été établi (Stewart et coll. 1993).

I).1.2. Examens complémentaires et diagnostic d'HYPP

➤ *Moyens diagnostiques actuels*

Le diagnostic de paralysie périodique hyperkaliémique équine peut se faire en associant les données cliniques, paracliniques et une éventuelle analyse du pedigree de l'individu. L'association de signes cliniques avec une augmentation du potassium sanguin peut être diagnostique, mais des valeurs physiologiques de kaliémie au cours d'une crise ne permettent pas d'exclure l'hypothèse d'HYPP (Stewart et coll. 1993; Nollet, Deprez 2005).

Le test de référence correspond au génotypage du gène concerné par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) pour détecter la mutation à partir d'un prélèvement de sang sur tube EDTA (Spier 1993). Il est aussi possible de tester un échantillon de crins ou un prélèvement de tissu (Naylor 1997; Meyer et coll. 1999). Un résultat positif signifie que le cheval est susceptible de présenter des épisodes de paralysie périodique hyperkaliémique, mais le diagnostic nécessite l'observation de signes cliniques et paracliniques compatibles avec l'affection (Naylor 1997). Le test pour la paralysie périodique hyperkaliémique fut le premier test génétique disponible chez le cheval. Il a été rendu obligatoire par l'*American Quarter Horse Association* (AQHA), et est réalisé par des laboratoires accrédités (Bannasch 2008).

➤ *Autres tests diagnostiques*

D'autres examens complémentaires ont historiquement été mis en œuvre pour dépister la maladie, comme le test de provocation à l'aide de chlorure de potassium. Il consiste à administrer du chlorure de potassium en solution aqueuse à 1% par sonde naso-gastrique après 12 à 15 heures de jeûne. Des doses croissantes sont utilisées à partir de 0,1g/kg, et en augmentant par paliers de 0,025g/kg après un jour de repos en l'absence de crise. Il peut être nécessaire de monter jusqu'à 0,2g/kg de poids vif chez les chevaux adultes. Il semble que des doses inférieures ou égales à 0,15g/kg soient suffisantes chez les poulains âgés de moins d'un an (Naylor 1992, 1997; Naylor, Jones, Berry 1993).

Cette procédure permet de faire apparaître chez les individus atteints des signes cliniques très similaires aux crises spontanées en 1 à 4 heures (Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990; Cox 1985). Naylor et coll. rapportent que les symptômes observés consistent en des fasciculations musculaires intermittentes voire continues, des spasmes des muscles de la face, un prolapsus de la membrane nictitante (bref, unilatéral ou bilatéral), ainsi que des signes de faiblesse pouvant aller jusqu'au décubitus involontaire (Naylor, Jones, Berry 1993).

Une tachypnée et une hyperkaliémie dont le pic est plus tardif et plus durable que chez les individus sains sont aussi notées (Naylor, Jones, Berry 1993).

L'électromyogramme (EMG) est un examen peu risqué et réalisable dans des conditions de terrain, utilisable pour diagnostiquer l'HYPP (Robinson, Naylor, Crichlow 1990; Cox 1993). En effet, des anomalies de celui-ci chez les chevaux affectés (homozygotes et hétérozygotes) ont été mises en évidence même entre les crises (Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990; Robinson, Naylor, Crichlow 1990; Naylor, Jones, Berry 1993; Guglick, MacAllister, Breazile 1996). Ainsi, l'EMG peut permettre de mettre en évidence chez ces derniers :

- une activité électrique augmentée du muscle lors de l'insertion des aiguilles (Steiss, Naylor 1986; Robinson, Naylor, Crichlow 1990; Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990; Naylor, Jones, Berry 1993),
- des décharges myotoniques et pseudomyotoniques anormales (Steiss, Naylor 1986; Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990; Robinson, Naylor, Crichlow 1990; Naylor et coll. 1992; Naylor, Jones, Berry 1993),
- des doublets et des triplets de potentiels d'action (sur des intervalles anormalement courts) (Robinson, Naylor, Crichlow 1990)
- une activité électrique spontanée (Robinson, Naylor, Crichlow 1990)
- des phénomènes de fibrillation (Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990; Naylor, Jones, Berry 1993)
- des trains d'ondes positives (Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990; Robinson, Naylor, Crichlow 1990; Naylor, Jones, Berry 1993) .

Les anomalies de l'électromyogramme ne sont pas forcément détectables dans tous les muscles testés chez un cheval affecté, mais Robinson et coll. en trouvent dans au moins un groupe musculaire (Robinson, Naylor, Crichlow 1990), en quantités significativement différentes entre les individus sains et les individus affectés. D'après leur étude réalisée en 1990, les décharges myotoniques et les doublets de potentiels d'action, en plus d'être des anomalies distinctes de celles observées lors de myopathies, constituent les anomalies de l'électromyogramme les plus sensibles et spécifiques pour détecter l'affection. Les valeurs de sensibilité et spécificité calculées pour différentes anomalies par Robinson et coll. en 1990 sont mentionnées en **Annexe A**.

En 1993, Naylor et coll. obtiennent par exemple une sensibilité de 100% et une spécificité de 88% lors de l'observation de décharges myotoniques et pseudomyotoniques sur

l'électromyogramme de Quarter Horses d'une lignée atteinte (Naylor, Jones, Berry 1993). Ces résultats sont cohérents par rapport aux données précédemment publiées.

L'électromyogramme et le test de provocation au chlorure de potassium donnaient des résultats identiques dans 80% des cas. La première méthode présente l'avantage d'être plus rapide et sans risque, mais des interrogations subsistaient en 1993 concernant le lien avec l'expression clinique. Le test de provocation au KCl nécessite parfois une hospitalisation de plusieurs semaines si l'on utilise toute la gamme de doses. De plus, un cas de mortalité lors du test a été mentionné par Naylor et coll. (Naylor, Jones, Berry 1993). Ces examens ne sont plus mis en œuvre de nos jours en raison de l'émergence du test génétique. Les biopsies musculaires ne sont pas utilisées pour le diagnostic car l'analyse histologique ne met pas toujours en évidence de lésions spécifiques. Toutefois, une dégénérescence des cellules musculaires avec vacuolisation des fibres de type IIB a été décrite dans certains cas (Steiss, Naylor 1986; Cox, Debowes 1990; Spier, Carlson, Holliday, et coll. 1990; Aleman 2008).

I).2. Physiologie musculaire et éléments de pathogénie

La compréhension du mécanisme physiopathogénique de l'HYPP chez les chevaux a été facilitée par l'analogie avec certains types de paralysie périodique hyperkaliémique touchant les êtres humains. L'origine des crises se situe dans un dysfonctionnement du transport des ions à travers la membrane des cellules du muscle strié, dû à une anomalie d'un canal transmembranaire voltage-dépendant.

I).2.1. Potentiel de repos et potentiel d'action

Les myocytes sont des cellules dont l'activité contractile est gouvernée par les phénomènes électriques liés aux variations des équilibres ioniques entre les différents compartiments cellulaires et le milieu extracellulaire. La membrane d'une cellule musculaire est polarisée au repos, c'est-à-dire qu'il existe une différence de potentiels électriques, stable dans le temps, entre les deux faces de la membrane : c'est le potentiel de repos. Il est dû aux différences de concentration des ions de part et d'autre de la membrane. La modification de cette différence de potentiel, normalement lors d'une stimulation nerveuse, entraîne la formation d'un potentiel d'action musculaire à l'origine de la contraction de la cellule.

Le potentiel de repos des cellules musculaires striées est de l'ordre de -72 mV chez les chevaux sains. Chez les chevaux atteints par la maladie, les membranes des myocytes sont moins polarisées au repos, avec un potentiel de -56 mV, plus proche du seuil de

déclenchement du potentiel d'action (Pickar et coll. 1991; Naylor 1997). Cette différence des potentiels de repos transmembranaires est associée à une concentration en potassium plus faible que la normale à l'intérieur des cellules musculaires striées des chevaux atteints, dont l'origine se situe à la fois dans une augmentation du contenu en eau des cellules et dans une diminution de la quantité de potassium qu'elles contiennent (Pickar et coll. 1991).

Au repos, les canaux protéiques voltage-dépendants à sodium, qui constituent des pores à travers la membrane des cellules du muscle strié, sont en majorité fermés. Le début du potentiel d'action provoquant la contraction du myocyte correspond à l'ouverture de ces canaux lorsque le potentiel de membrane de la cellule atteint le seuil de dépolarisation. Un flux entrant d'ions sodium Na^+ se met en place, permettant la dépolarisation rapide de la membrane cellulaire. Ces canaux à sodium voltage-dépendants s'inactivent ensuite et restent fermés pendant une période dite réfractaire. Des canaux à potassium s'ouvrent alors pour permettre la sortie de K^+ de la cellule de manière à rétablir les charges de part et d'autre de la membrane (Naylor 1997; Nollet, Deprez 2005). Ces flux correspondent aux différentes phases du potentiel d'action musculaire à l'origine d'évènements moléculaires permettant la contraction du myocyte.

I).2.2. Scénario chez les individus affectés

Les chevaux touchés par la paralysie périodique hyperkaliémique possèdent des canaux anormaux qui restent ouverts à l'issue de la dépolarisation initiale. De plus, la déstabilisation de l'état inactivé de ces canaux fait qu'ils se ré-ouvrent plus facilement que les canaux à sodium normaux. Il en résulte une augmentation de la perméabilité de ces membranes aux ions Na^+ à l'origine d'un flux anormal d'ions sodium vers le secteur intracellulaire, provoquant ainsi une diminution de la différence de potentiel transmembranaire et par conséquent des modifications de l'excitabilité des cellules musculaires (Pickar et coll. 1991; Naylor 1994a; Hanna et coll. 1996; Naylor 1997). L'inactivation expérimentale des canaux sodiques avec de la tétrodontoxine permet un retour du potentiel transmembranaire de repos dans des valeurs physiologiques (Pickar et coll. 1991).

La contraction involontaire d'une fibre musculaire se produit lorsque le potentiel de membrane de la cellule, qui augmente graduellement du fait du flux entrant d'ions sodium, atteint le seuil de déclenchement d'un potentiel d'action. Les fasciculations puis les spasmes apparaissent quand des groupes de fibres musculaires subissent ce phénomène de manière simultanée. Lors de crise sévère, la dépolarisation de part et d'autre de la membrane

deviendrait suffisante pour inactiver les canaux normaux qui sont voltage-dépendants, abolissant ainsi le potentiel d'action, ce qui empêche la contraction musculaire, d'où les signes de faiblesse qui peuvent être observés (Naylor 1994a, 1997).

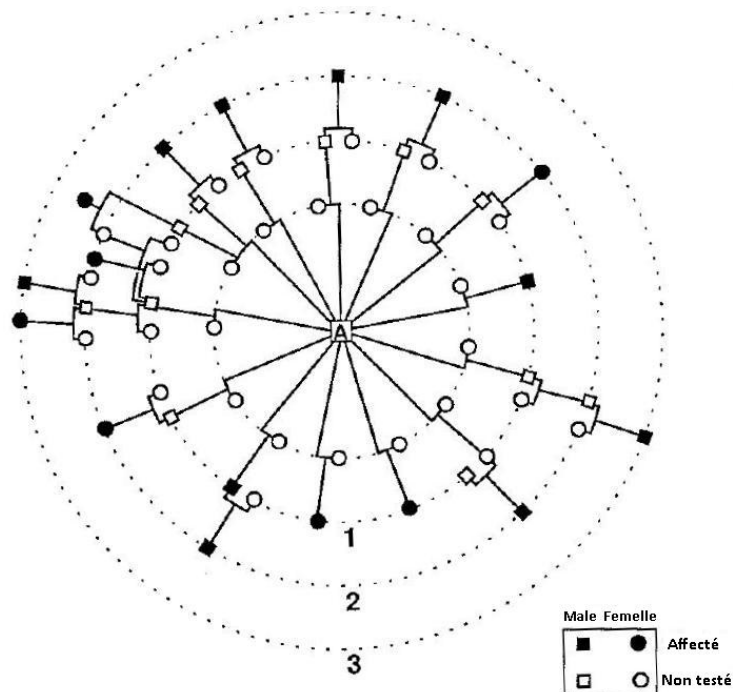
Ce dysfonctionnement suffit à lui seul à expliquer l'ensemble des symptômes musculaires observés, à l'exception des troubles cardiaques qui sont aussi liés à l'hyperkaliémie secondaire.

I).3. Caractéristiques génétiques de la paralysie périodique hyperkaliémique équine

I).3.1. Origine familiale de l'affection

Soupçonnée dès les premiers cas étudiés, l'origine familiale de la paralysie périodique hyperkaliémique équine a été démontrée en 1992 par Naylor et coll. Les 17 chevaux faisant partie de l'étude étaient tous des descendants de 1^e, 2^e ou 3^e génération d'un même étalon *Quarter Horse* (**Figure 1**). L'analyse statistique de ces résultats a confirmé une origine familiale probable au sein de cette lignée, mais le faible nombre de chevaux pris en compte dans l'étude n'a pas permis d'exclure le fait que d'autres lignées puissent être atteintes (Naylor, Robinson, Bertone 1992).

Figure 1 : Liens familiaux des 17 chevaux atteints d'HYPP avec l'étalon A (Impressive), dans l'étude de Naylor, Robinson et Bertone (1992)



Le nom de l'étalon mis en cause a été dévoilé au début des années 1990 (Cox 1993). Naylor rapporte que tous les cas recensés avant 1994 sont des descendants de l'étalon Quarter Horse Impressive (Naylor 1994a). Après la découverte de la mutation responsable, le génotypage d'un échantillon aléatoire de Quarter Horses a confirmé que tous les individus atteints appartiennent à la lignée d'Impressive (Bowling, Byrns, Spier 1996).

I).3.2. Mode de transmission

Etant donné l'apparition tardive des signes cliniques dans certains cas et la faible fréquence des crises, les chercheurs s'intéressant à l'aspect héréditaire de l'affection ont été obligés d'avoir recours à des examens complémentaires pour déterminer le statut des chevaux étudiés.

Les résultats obtenus par Naylor et coll. en 1992 en utilisant l'électromyogramme pour le dépistage confirment le caractère familial de l'affection. En 1993, Spier et coll. ont aussi étudié, en réalisant des croisements entre individus affectés et individus sains, le mode de transmission de la paralysie périodique hyperkaliémique équine. Grâce à des tests de provocation au chlorure de potassium, l'affection a été mise en évidence chez 9 des 15 poulains obtenus. Il ne semble pas y avoir d'influence du genre sur la distribution de la maladie chez ces poulains (Spier et coll. 1993).

Ces différentes études ont conclu que ces données étaient compatibles avec une transmission selon un mode autosomique dominant, ce qui correspondait à la manière dont se transmet la paralysie périodique hyperkaliémique chez l'homme. Les effectifs considérés étaient toutefois trop réduits pour estimer la pénétrance du caractère (Spier et coll. 1993; Naylor et coll. 1992).

L'HYPP remplit plusieurs critères permettant de la considérer comme une maladie se transmettant selon un mode autosomique dominant. Elle se transmet en effet sans sauter de génération. Chaque individu affecté a au moins un de ses parents qui est lui-même touché par la maladie. La prévalence est la même chez les mâles et les femelles, et les croisements expérimentaux effectués fournissent des résultats compatibles avec ce mode de transmission (Naylor et coll. 1999, 1992). Cependant, les individus homozygotes pour l'allèle muté sont plus sévèrement touchés que les individus hétérozygotes (Naylor et coll. 1999) : les crises spontanées sont plus précoces, plus fréquentes et plus sévères. Lors de tests de provocation au chlorure de potassium, ces chevaux réagissent plus fortement que les hétérozygotes. Enfin, les examens complémentaires comme l'électromyogramme montrent aussi un nombre significativement plus élevé d'anomalies chez les chevaux homozygotes. Ces éléments

suggèrent que la maladie est plus grave chez les individus homozygotes que chez les hétérozygotes, c'est pourquoi la paralysie périodique hyperkaliémique équine est maintenant considérée comme une maladie se transmettant selon un mode de semi-dominance (Naylor et coll. 1999; Bannasch 2008).

I).3.3. Déterminisme génétique de la maladie

La paralysie périodique hyperkaliémique fut la première maladie pour laquelle le défaut génétique fut identifié dans l'espèce équine. L'approche gène candidat a permis de montrer que l'affection était associée à un allèle du gène *SCN4A* codant pour une protéine ayant une fonction de canal à sodium transmembranaire dans les cellules du muscle squelettique (Rudolph, Spier, Byrns, Hoffman 1992). Ce gène est situé sur le chromosome ECA 11 et correspond à une région très conservée du génome, ce qui constitue un indicateur de son importance fonctionnelle (Naylor 1994a).

L'allèle à l'origine de la maladie porte une mutation ponctuelle faux-sens correspondant à la substitution d'une base C (cytosine) par G (guanine). Lors de la traduction, elle entraîne le remplacement de l'acide aminé Phénylalanine en position 1416 par une Leucine dans une région normalement fortement conservée de la sous-unité α de la protéine concernée (Rudolph, Spier, Byrns, Rojas, et coll. 1992; Aleman 2008). L'acide aminé remplacé appartient au domaine IV (région S3) du canal transmembranaire, et se situe du côté du cytoplasme (Rudolph, Spier, Byrns, Rojas, et coll. 1992).

En 1992, Rudolph et coll. détectent la mutation chez 51 chevaux atteints, alors qu'elle est absente chez les 176 témoins sains, dans une étude qui constitue la première identification d'une mutation à l'origine d'une maladie dans l'espèce équine (Rudolph, Spier, Byrns, Rojas, et coll. 1992).

I).3.4. Dispersion de la mutation dans la population équine

L'étalon Impressive pourrait avoir été le premier cheval à exprimer la mutation (Naylor 1997). L'exploitation des données du stud-book AQHA (*American Quarter Horse Association*) en 1989 permet de recenser 55 521 descendants enregistrés de cet étalon, ce qui correspond à environ 2% de la population de Quarter Horses américains à cette période (Naylor, Robinson, Bertone 1992). En se basant sur la transmission dominante de la maladie, Naylor estime qu'en 1989 environ 0,4% de la population de Quarter Horses des Etats-Unis est affectée par la paralysie périodique hyperkaliémique (Naylor, Jones, Berry 1993). Le pourcentage exact dépend d'une éventuelle sélection positive ou négative des individus

affectés, ainsi que des éventuels croisements consanguins réalisés. Des données plus récentes permettent d'évaluer le nombre de descendants d'Impressive entre 355 000 et 366 000 individus (Spier 2006; Spier, Hoffman 2008).

Bowling et coll. estiment en 1996 que la fréquence des Quarter Horses porteurs de la mutation est de 4,4%, ce qui correspond à une fréquence allélique de 2% au sein de la race (Bowling, Byrns, Spier 1996). En 2009, Tryon et coll. ont étudié les fréquences des allèles responsables de plusieurs maladies génétiques dans des sous-groupes de chevaux américains. Leurs résultats montrent que la fréquence de l'allèle muté responsable de la paralysie périodique hyperkaliémique équine est de 0,8% dans un échantillon jugé représentatif de la population de Quarter Horses américains. Cette fréquence allélique est plus importante chez les American Paint Horses où elle atteint une valeur de 2,5%. La grande majorité des allèles mutés sont en fait contenus dans la sous-population de chevaux utilisés en compétitions de Modèles et allures. En effet, sur 117 chevaux testés, 62 étaient hétérozygotes et 4 homozygotes pour l'allèle recherché. Cela correspond à une fréquence de l'allèle anormal de 29,9% dans cette sous-population (Tryon et coll. 2009). En revanche, on retrouve très peu voire pas cet allèle chez les chevaux pratiquant d'autres disciplines : il n'a été détecté chez aucun des chevaux étudiés utilisés en *cutting*, *reining*, course ou pour le travail du bétail, et chez un seul cheval dans les catégories de courses de tonneaux (*barrel racing*) et d'équitation Western de loisir testés dans cette étude (Tryon et coll. 2009).

La mutation semble donc très confinée aux chevaux pratiquant cette discipline appelée « *Halter* » (correspondant aux compétitions de Modèles et allures) aux Etats-Unis. 56,4% des chevaux qui sont performants dans ce type de compétition porteraient au moins une copie de l'allèle anormal, et seraient donc capable de transmettre la mutation à la génération suivante. Si l'on considère l'ensemble de la population de Quarter Horses américains, ces chiffres sont moins importants : Tryon et coll. estiment que 1,5% des Quarter Horses (ainsi que 4,5% des Paint Horses) sont susceptibles de transmettre la mutation (Tryon et coll. 2009).

I).4. Conséquences du déterminisme héréditaire de l'HYPP

I).4.1. Sélection positive des individus affectés

L'étude de Bowling et coll. sur un échantillon aléatoire de Quarter Horses montre que la proportion d'individus hétérozygotes pour la mutation est supérieure à celle attendue à

partir de la 3^e génération de descendants d'Impressive, laissant suspecter une sélection positive des chevaux porteurs de la mutation (Bowling, Byrns, Spier 1996).

En 1994, une étude portant sur les performances de 30 chevaux issus d'un étalon atteint d'HYPP et fils d'Impressive, a montré que les notes obtenues lors des compétitions de Modèles et allures étaient significativement meilleures pour les individus affectés. Aucun de ces chevaux n'ayant participé à des courses, l'effet de la maladie sur les performances sportives n'a pas été évalué (Naylor 1994b). Chez les individus affectés, il est possible que le comportement électrique anormal de la membrane des myocytes conduise à une hypertrophie des muscles en raison de leur activité quasi-constante. La conformation musculaire étant l'un des critères pris en compte par les juges lors de compétitions de Modèles et allures, cela expliquerait les meilleures notes obtenues, et par conséquent la sélection des individus affectés pour en faire des reproducteurs (Naylor 1994b). L'importante ségrégation de la mutation au sein de la population de Quarter Horses pourrait donc être liée à la sélection positive des chevaux affectés dans la discipline Modèles et allures en raison de leur phénotype avantageux, alors que la mutation aurait fait l'objet d'une contre-sélection chez les chevaux utilisés pour leurs capacités physiques (Tryon et coll. 2009).

I).4.2. Conséquences en termes d'élevage et de croisements

Chez les individus hétérozygotes, notés H/N, seule une sous-population des canaux ioniques à sodium sont défailants. Cependant, comme les canaux normaux sont voltage-dépendants, les modifications de potentiel de membrane causées par la sous-population de canaux anormaux influent sur le fonctionnement des canaux normaux. Même si tous les individus affectés n'expriment pas de signes cliniques, les chevaux possédant ce génotype sont donc tous susceptibles de déclencher des crises (Naylor 1997). Le croisement d'un individu hétérozygote (H/N) avec un individu sain (N/N) résulte en l'obtention d'un produit hétérozygote (H/N), donc porteur de la mutation, avec une probabilité de 50%. Tous les descendants de première génération d'un individu homozygote (H/H) sont aussi porteurs de la mutation et susceptibles d'être malades, même si le deuxième parent est sain (Finno, Spier, Valberg 2009). La transmission et la persistance de la mutation dans une population sont donc relativement faciles, d'où l'importance de l'application des mesures pour réduire la prévalence de la maladie.

Il est intéressant de noter que les premiers cas décrits à la fin des années 1990 correspondaient probablement à des individus hétérozygotes, car ils appartenaient aux premières générations de descendants d'Impressive. C'est pourquoi la forme moins sévère de

la maladie a été initialement décrite. Par la suite, les croisements consanguins ont permis l'émergence d'individus homozygotes présentant souvent une clinique plus sévère (Naylor et coll. 1999).

I).4.3. Pénétrance incomplète et expression variable

Une partie des individus porteurs de la mutation n'expriment pas de signes cliniques, bien qu'ils aient le potentiel de déclarer la maladie à tout moment. Cette pénétrance incomplète de l'affection, probablement due à une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux, joue un rôle dans la réticence de certains éleveurs à exclure les individus hétérozygotes de la reproduction.

D'autre part, la paralysie périodique hyperkaliémique est une affection à expression variable, c'est-à-dire que la sévérité des signes cliniques est très différente d'un individu à l'autre. Beaucoup de chevaux possédant la mutation n'expriment pas ou peu de signes cliniques. Cela a conduit certains chercheurs à soupçonner l'influence de facteurs environnementaux sur l'expression de la maladie. Reynolds et coll. ont prouvé en 1998 que la teneur en potassium de la ration, ainsi que les modalités de distribution, pouvaient déclencher des crises (Reynolds et coll. 1998a). Certains éleveurs estiment que la maladie peut se gérer grâce à des mesures nutritionnelles et médicamenteuses.

Ces éléments expliquent en partie la difficulté d'éliminer la maladie de la population alors que la mutation en cause est identifiée, surtout si l'on considère que les individus affectés ont beaucoup de succès en compétition dans certaines disciplines.

I).4.4. Mesures prises pour réduire la prévalence de la mutation

Spier affirme que la fréquence de la mutation dans la population de Quarter Horses américains n'a pas diminué entre la découverte de la mutation et 2006 (Spier 2006). La sélection des individus affectés en raison de leur physique avantageux a été mise en cause. En 1996, la paralysie périodique hyperkaliémique fut reconnue comme un défaut génétique et un caractère indésirable par l'*American Quarter Horse Association*. Un testage génétique obligatoire des descendants d'Impressive nés après le 1 janvier 1998 a été instauré. A partir de 2007, les poulains homozygotes sont automatiquement exclus du *stud-book* AQHA (Spier, Hoffman 2008; Tryon et coll. 2009). Les associations qui gèrent les autres races concernées n'ont pas pris de mesures aussi drastiques. Certaines, comme l'*Appaloosa Horse Club*, recommandent le test au moment de l'inscription du cheval, sans toutefois le rendre obligatoire (Spier, Hoffman 2008).

II). Myopathie par stockage de polysaccharides

La myopathie par stockage de polysaccharides (ou PSSM pour « *PolySaccharide Storage Myopathy* », aussi appelée « *Equine Polysaccharide Storage Myopathy* » en anglais) est une affection appartenant au groupe des rhabdomyolyses induites par l'exercice. Il s'agit d'une myopathie métabolique conduisant à l'accumulation de polysaccharides dans les fibres musculaires. Elle a été observée initialement au début du XX^e siècle, chez des chevaux de trait reprenant le travail après plusieurs jours de repos. Depuis quelques années, on en distingue deux formes : la PSSM de type 1, dont l'origine génétique est démontrée et pour laquelle une mutation du gène codant pour une enzyme de synthèse du glycogène a été identifiée, et la PSSM de type 2 dont on ne connaît pas encore l'étiologie (Valberg, McCue, Mickelson 2011).

II).1. Présentation clinique et paraclinique de la myopathie par stockage de polysaccharides

La maladie évolue de manière chronique sous une forme subclinique, et se manifeste occasionnellement par des crises aiguës. Certains individus ne présentent pas de signes cliniques alors que l'affection est tellement invalidante pour d'autres qu'elle peut mener à l'euthanasie. L'âge d'apparition des signes cliniques est très variable, avec une moyenne de l'ordre de 6 ans (Valberg, McCue, Mickelson 2011).

II).1.1. Caractéristiques des crises aiguës

➤ *Déclenchement et facteurs de risque*

La forme aiguë correspond à des épisodes de rhabdomyolyse, plus couramment appelés « coups de sang », principalement documentés chez les Quarter Horses, race dans laquelle l'affection a initialement été étudiée. Les crises se manifestent après 15 à 20 minutes d'exercice léger, sollicitant le métabolisme aérobie de l'animal (Firshman et coll. 2003). La fréquence des épisodes est très variable : ceux-ci peuvent survenir une ou deux fois par an, mais sont rapportés après chaque séance d'exercice dans certains cas. Il arrive parfois qu'ils se déclarent même en l'absence d'effort préalable (Valberg, MacLeay, Mickelson 1997; Valberg, McCue, Mickelson 2011).

Le manque d'exercice, ou la reprise du travail après une période de repos constituent des facteurs pouvant déclencher des épisodes (Firshman et coll. 2003; Finno, Spier, Valberg

2009; Valberg, McCue, Mickelson 2011). Il semble qu'un accès régulier à l'extérieur diminue la fréquence et l'intensité des signes cliniques et biochimiques, alors que le confinement a un effet délétère, visible lorsque le cheval reprend l'exercice (De La Corte et coll. 2002). Un régime riche en glucides non structuraux peut favoriser le développement des crises. La prévention des celles-ci passe donc notamment par une ration pauvre en amidon, dans laquelle l'énergie est apportée par des lipides, associée à un programme d'exercice progressif (Ribeiro et coll. 2004). Le genre ne semble pas constituer un facteur de risque pour la maladie : différentes études ont montré que les mâles et les femelles étaient affectés de la même manière (Firshman et coll. 2003; McCue, Ribeiro, Valberg 2006; Stanley et coll. 2009). Une étude plus récente a mis en évidence un risque plus important de développer des rhabdomyolyses à l'exercice chez les juments d'une famille de Selle-Français (Johlig et coll. 2011). Cependant, les données présentées ne permettent pas d'exclure l'existence d'une autre cause de rhabdomyolyse dans cette lignée.

➤ *Manifestations cliniques de rhabdomyolyse*

L'âge d'apparition des symptômes serait lié au début de l'entraînement sportif des chevaux atteints. Des signes peuvent aussi être décelés après sevrage, lorsque le poulain reçoit un aliment riche en céréales (Valberg, MacLeay, Mickelson 1997). Chez les Quarter Horses, la maladie apparaît en moyenne vers 5 ans (Firshman et coll. 2003). Les premiers signes de crise sont souvent un abdomen levretté et des fasciculations au niveau des flancs. Des raideurs et douleurs musculaires affectant la démarche et une sudation anormale apparaissent ensuite. Le cheval peut aussi manifester une réticence à avancer, une intolérance à l'effort ainsi que des contractures musculaires importantes. Bien que les groupes musculaires de l'arrière-main soient en général les plus touchés, des symptômes peuvent aussi apparaître au niveau du dos, de l'abdomen et des membres thoraciques. Une myoglobinurie est parfois observée (Valberg, MacLeay, Mickelson 1997; Firshman et coll. 2003; Estill, Valentine 2007; Finno, Spier, Valberg 2009; Valberg, McCue, Mickelson 2011). Des signes plus inconstants comme des coliques, des boiteries ainsi que des épisodes de décubitus sont aussi rapportés (Firshman et coll. 2003).

Les épisodes de rhabdomyolyse peuvent se révéler très sévères dans certains cas. Sprayberry et coll. décrivent en 1998 un cas de rhabdomyolyse induite lors d'un exercice se compliquant par une insuffisance rénale aiguë attribuée à la néphrotoxicité de la myoglobine libérée dans la circulation sanguine, puis par une fourbure sévère et une colite ayant mené à l'euthanasie du cheval (Sprayberry et coll. 1998).

➤ *Modifications biochimiques*

Les activités des enzymes musculaires (CK, ASAT) sont augmentées à la suite des crises, voire au repos (McGowan et coll. 2003; Colgan, Reece, Hughes 2006; Finno, Spier, Valberg 2009). L'activité de la CK musculaire est supérieure aux valeurs physiologiques après que les individus atteints de PSSM aient été soumis à un exercice léger (Brøjer et coll. 2006; Schwarz et coll. 2011), et ce même chez les poulains sous la mère (De La Corte et coll. 2002). La créatine kinase peut ainsi atteindre des valeurs dépassant les 110 000 UI/L à la suite d'une crise (McGowan et coll. 2003; Estill, Valentine 2007).

II).1.2. Evolution chronique de la maladie

La forme chronique s'exprime différemment chez les races proches du sang et chez les chevaux de trait et de sport.

Pour les races légères, l'évolution chronique de la maladie est associée à un manque d'allant sous la selle, une réticence à avancer et à travailler. Il arrive que le cheval s'arrête et se campe comme pour uriner au milieu d'une séance de travail (Valberg, McCue, Mickelson 2011). La créatine kinase musculaire peut être augmentée même au repos chez certains Quarter Horses malades. Amyotrophie et intolérance à l'exercice peuvent apparaître lorsque la maladie évolue sur le long terme (Valberg, MacLeay, Mickelson 1997; Firshman et coll. 2003).

Chez les chevaux lourds, le diagnostic est en général un peu plus tardif, en moyenne à l'âge de 8 ans. De nombreux chevaux lourds n'expriment pas de signes cliniques de l'affection (Firshman, Baird, Valberg 2005). Des crises de rhabdomyolyse très sévères peuvent se produire, associées à une myoglobinurie, et sont parfois fatales (Sprayberry et coll. 1998). Elles se produisent notamment si ces chevaux sont nourris avec une ration riche en granulés, s'ils sont soumis à un exercice trop réduit et irrégulier ou s'ils subissent une anesthésie générale. Une faiblesse chronique ainsi qu'une amyotrophie d'apparition progressive sont aussi rapportées. Des défauts d'allures liés à la faiblesse peuvent apparaître, ainsi que des fasciculations et des tremblements musculaires (Valberg, McCue, Mickelson 2011).

Les chevaux de sports affectés par la PSSM montrent quant à eux des signes cliniques entre 6 et 11 ans en moyenne. L'affection est handicapante vis-à-vis de l'utilisation du cheval : des dorsalgies et des douleurs au niveau de l'arrière-main sont rapportées, associées à un défaut d'engagement des postérieurs, ainsi qu'à de la difficulté pour le cheval à s'arrondir

autour des barres lorsqu'il saute (Quiroz-Rothe et coll. 2002). Les allures sont parfois irrégulières, et une amyotrophie peut apparaître avec le temps (Hunt et coll. 2008; Finno, Spier, Valberg 2009).

L'augmentation de l'activité des enzymes musculaires ne se retrouve pas constamment chez les chevaux de sport (McCue, Ribeiro, Valberg 2006; Hunt et coll. 2008), et ne semble en général pas se produire chez les chevaux de trait atteints de la maladie (Firshman, Baird, Valberg 2005; Valberg, McCue, Mickelson 2011).

II).1.3. Un diagnostic par biopsie musculaire

➤ *Une accumulation de glycogène et de polysaccharides*

La myopathie par stockage de polysaccharides correspond à une accumulation de glycogène et de polysaccharides anormaux dans une proportion variable des fibres musculaires striées squelettiques. La distribution des fibres affectées n'est pas homogène dans le tissu musculaire (Valentine et coll. 2001). Le diagnostic nécessite l'utilisation de colorations spéciales, notamment la coloration à l'Acide Périodique de Schiff (PAS), sur des échantillons fixés par congélation.

L'examen histo-biochimique des muscles de chevaux atteints de PSSM a montré qu'ils contenaient une teneur en glycogène total 1,5 à 4 fois plus élevée que chez les chevaux sains, que ce soit avant ou après exercice (Valberg, Mickelson, et coll. 1999; Valberg, Macleay, et coll. 1999; De La Corte, Valberg, Mickelson, et coll. 1999; Annandale et coll. 2004; Firshman, Baird, Valberg 2005; Brøjer et coll. 2006; McCue, Valberg 2007; Dranchak et coll. 2007; Firshman et coll. 2008). De plus, on retrouve dans le tissu musculaire des individus affectés un polysaccharide qui est résistant à l'amylase. Des études sur des chevaux de trait ont permis de retrouver ce matériel résistant à l'amylase dans les fibres musculaires de type II de nombreux muscles striés squelettiques, le plus souvent en périphérie des faisceaux de fibres (Valentine et coll. 2001; Valentine, Cooper 2006; Larcher et coll. 2008). Cette localisation en périphérie pourrait être liée à des différences de concentrations en glucose dues à la vascularisation, elle-même située autour des faisceaux (Valentine, Cooper 2006). Des lésions sont plus rarement décrites dans le myocarde (Valentine et coll. 2001; Larcher et coll. 2008), ainsi que le diaphragme et certains muscles lisses de la peau et de l'appareil uro-génital (Larcher et coll. 2008).

Le glucose-6-phosphate, substrat utilisé pour la synthèse du glycogène, est parfois retrouvé en quantité augmentée dans les cellules musculaires de chevaux atteints de

PSSM(Valberg, Macleay, et coll. 1999), mais de manière inconstante (Annandale et coll. 2004).

➤ *Lésions histologiques et grades*

L'accumulation de polysaccharides dans les myocytes se traduit notamment par une coloration à l'Acide Périodique de Schiff plus intense lors de l'analyse histologique de biopsies du muscle strié squelettique. Des vacuoles peuvent être observées sous la membrane plasmique des fibres musculaires, ainsi qu'en position intracytoplasmique (Firshman et coll. 2006). Certaines correspondent à des amas de glycogène qui apparaissent positifs à la coloration PAS et sensibles à la digestion par l'amylase (Valentine et coll. 2000). Le polysaccharide anormal est retrouvé dans des inclusions PAS-positives et résistantes à la digestion par l'amylase (**Figure 2**) (Valentine et coll. 2000; De La Corte et coll. 2002; Nollet, Deprez 2005; Firshman et coll. 2006; Aleman 2008). Des lésions de myopathie non spécifiques, traduisant des phénomènes de dégénérescence et de régénération musculaires, sont aussi inconstamment observées, tels que des foyers de nécrose musculaire et des noyaux centraux dans les myocytes. D'importantes variations de la taille des fibres musculaires sont notées chez les chevaux atteints de PSSM (Valentine et coll. 2000; De La Corte et coll. 2002; Barrey et coll. 2009; Naylor et coll. 2012). Une infiltration macrocytaire et lymphocytaire est parfois notée (Firshman et coll. 2006; Barrey et coll. 2009).

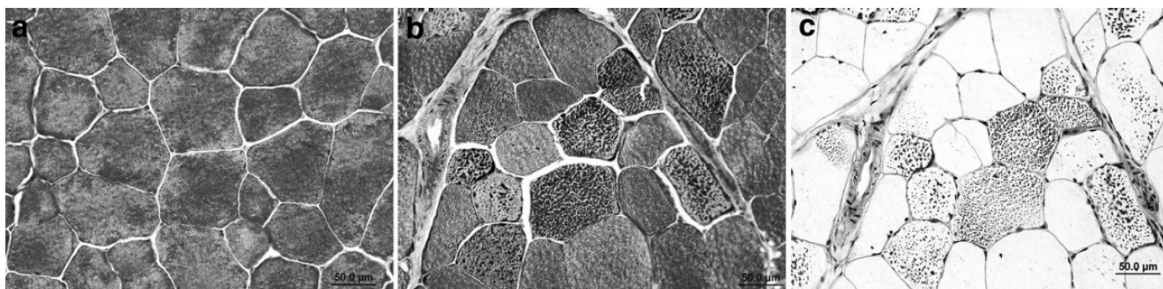


Figure 2 : Coupes microscopiques de muscle semi-tendineux d'après McCue, Valberg, Miller, et coll. (2008)

- (a) : cheval sain, coloration PAS : présence de glycogène normal dans le tissu musculaire
- (b) : cheval atteint de PSSM, coloration PAS : on note des inclusions PAS-positives de polysaccharides anormaux dans de nombreuses fibres
- (c) : Même échantillon que (b), coloration PAS puis digestion par l'amylase : les inclusions persistent, montrant que le polysaccharide est résistant à l'amylase

Deux grades histologiques ont été définis en raison de l'hétérogénéité des lésions histologiques. Le grade 1 correspond à la présence de lésions de myopathie associées à une accumulation de glycogène dont la structure est normale et qui est sensible à la digestion par l'amylase. Le grade 2 regroupe les biopsies sur lesquelles on peut observer des lésions de myopathie associées à la présence d'un polysaccharide de structure anormale et qui est résistant à la digestion par l'amylase (Stanley et coll. 2009).

La lecture des coupes histologiques et leur classification sont très subjectives : une relecture par un autre opérateur peut amener à des grades différents (McCue, Armien, et coll. 2009). Firshman et coll. considèrent que la présence d'un polysaccharide anormal sous forme d'inclusions PAS positives et résistantes à la digestion par l'amylase est le critère dont l'évaluation est la moins dépendante de l'opérateur. Ce critère, correspondant au grade 2 précédemment défini, est considéré comme le meilleur critère de diagnostic d'une atteinte par la myopathie de stockage des polysaccharides étant donné sa forte spécificité. La plupart des autres lésions histologiques sont en effet observées lors d'affections musculaires différentes, et sont parfois absentes lors de l'interprétation de biopsies de chevaux atteints de PSSM (Firshman et coll. 2006).

Une controverse a existé jusqu'en 2008 sur l'utilisation du grade 1 comme critère de diagnostic : certains auteurs jugeaient que ces lésions correspondent à un stade précoce de la maladie et que leur présence suffisait à établir le diagnostic (Valentine et coll. 2001; Valentine, Cooper 2005). La sensibilité de l'examen histologique s'en trouve augmentée mais la spécificité diminue fortement, d'où un nombre probablement plus important de diagnostics positifs et des données d'incidence et de prévalence surestimées dans plusieurs races (McCue, Ribeiro, Valberg 2006; Firshman et coll. 2006). Il a été proposé que ce critère de diagnostic ne soit utilisé que lorsque les données cliniques sont compatibles avec la myopathie par stockage de polysaccharides, dans des races où l'affection a précédemment été retrouvée (McCue, Ribeiro, Valberg 2006).

Certains auteurs ont avancé l'hypothèse que les lésions s'aggravaient avec le temps, pouvant éventuellement transformer un grade 1 en grade 2 (Valentine et coll. 1997; Valentine, Flint, Fischer 2006; Valentine, Cooper 2006). Des études portant sur les caractéristiques histologiques de la PSSM ont mis en évidence des différences de composition du muscle entre les individus affectés et les individus sains. Elles montrent que le muscle des chevaux affectés est composé de plus de fibres de type IIa, et possède moins de fibres types IIb que le muscle des individus témoins (Annandale et coll. 2004; Naylor et coll. 2012).

➤ *La biopsie musculaire permet le diagnostic*

L'analyse histologique de biopsies des muscles semi-membraneux et semi-tendineux constitue actuellement le test de référence pour diagnostiquer la myopathie par stockage de polysaccharides, toutes formes confondues. Les prélèvements peuvent aussi être réalisés dans les muscles glutéaux avec des résultats similaires (Valberg, Macleay, et coll. 1999). Quiroz-Rothe et coll. ont montré que le diagnostic est possible à partir de prélèvements du muscle *longissimus lumborum*, dans lequel les mêmes lésions sont retrouvées chez des chevaux atteints de dorsalgie (Quiroz-Rothe et coll. 2002).

Le prélèvement se fait grâce à une aiguille à biopsie ou par une technique chirurgicale (Valberg, MacLeay, Mickelson 1997; Estill, Valentine 2007). La congélation des prélèvements est la technique de fixation de choix permettant une meilleure lecture des lésions microscopiques du tissu musculaire (Firshman et coll. 2006). Toutefois, il a été prouvé que les lésions les plus caractéristiques, à savoir les inclusions de polysaccharides positives à la coloration PAS et résistantes à la digestion par l'amylase, s'observent sans différence significative sur des pièces de biopsies fixées dans une solution de formol, alors que les autres types de lésions disparaissent fréquemment avec cette technique (Valentine, Cooper 2005; Firshman et coll. 2006).

Bien que parfois décelables dès 6 mois d'âge, les lésions histologiques les plus spécifiques (inclusions PAS-positives de matériel résistant à l'amylase) peuvent être d'apparition tardive (après 15 mois de vie) (De La Corte et coll. 2002; Aleman 2008). La sensibilité des biopsies musculaires n'est donc pas parfaite, d'autant plus que cette technique ne permet l'évaluation que d'une très faible portion de la masse musculaire, et nécessite souvent l'observation de plusieurs coupes pour mettre en évidence les lésions (Valentine, Cooper 2005).

Le diagnostic de PSSM se fait donc tardivement grâce à des biopsies musculaires sur des chevaux âgés de plus 18 à 24 mois. Les critères de diagnostic ont longtemps été sujets à controverse.

II).2. Mécanisme pathogénique de la myopathie par stockage de polysaccharides

De par l'importance des masses musculaires, les myocytes constituent la principale réserve de glucides de l'organisme. Sous l'effet de l'insuline ainsi que de l'exercice, le glucose circulant est assimilé par les cellules musculaires, où il est utilisé ou stocké sous

forme de glycogène. Celui-ci est un polymère glucidique fortement ramifié et normalement sensible à la digestion par l'amylase.

Par analogie avec les glycoséoses connues dans l'espèce humaine, les premiers travaux portant sur les mécanismes métaboliques conduisant à la myopathie par stockage des polysaccharides se sont intéressés aux voies de dégradation du glycogène. Les travaux de Valberg et coll. ont cependant montré qu'il n'existait aucun dysfonctionnement des enzymes de la glycogénolyse ni de la glycolyse chez les Quarter Horses malades (Valberg, Townsend, Mickelson 1998). De plus, la PSSM ne semble pas provenir d'une incapacité des cellules à métaboliser le glycogène : son utilisation est même plus importante par les myocytes des chevaux malades (Valberg, Macleay, et coll. 1999)

Chez les Quarter Horses, il a été démontré que la clairance sanguine du glucose est 1,5 à 2 fois plus rapide chez les individus atteints de PSSM (De La Corte, Valberg, MacLeay, et coll. 1999). Cela correspond à une plus grande vitesse d'assimilation du glucose circulant par les cellules musculaires. Les chevaux atteints présentent aussi une sensibilité à l'insuline plus importante, qui se manifeste notamment par une sécrétion endogène d'insuline plus faible (Valberg, Mickelson, et coll. 1999; De La Corte, Valberg, Mickelson, et coll. 1999; De La Corte, Valberg, MacLeay, et coll. 1999; De La Corte et coll. 2002; Annandale et coll. 2004). Cette sensibilité pourrait être à l'origine de la rapidité de l'assimilation du glucose, mais n'est pas retrouvée dans toutes les études chez les chevaux de trait affectés (Firshman et coll. 2008). Des travaux portant sur le récepteur à l'insuline et les transporteurs du glucose à travers la membrane sarcoplasmique ont été entrepris, toutefois le mécanisme expliquant l'assimilation plus rapide du glucose reste mal connu (Annandale et coll. 2004).

La maladie de stockage des polysaccharides est donc une glycoséose liée à une augmentation de la sensibilité à l'insuline et à une assimilation du glucose plus rapide. Aucun dysfonctionnement des voies métaboliques de dégradation du glycogène n'a pu être mis en évidence. Pour expliquer son accumulation ainsi que celle d'un polysaccharide anormal, les chercheurs se sont par la suite intéressés aux voies de synthèse du glycogène.

La synthèse du glycogène se fait en deux étapes. La glycogène synthase permet dans un premier temps de lier les molécules de glucose en longues chaînes linéaires grâce à des liaisons covalentes α 1-4. Lorsque la chaîne est assez longue, l'enzyme branchante du glycogène clive la molécule et crée une ramification par l'intermédiaire d'une liaison α 1-6 avec un autre radical de glucose. L'activité combinée des deux enzymes permet l'obtention d'une structure ramifiée ayant une conformation tridimensionnelle particulière : le β -glycogène.

Chez les individus atteints de PSSM de type 1, les activités enzymatiques de la glycogène synthase et de l'enzyme branchante du glycogène sont augmentées, ce qui résulte en une plus grande production de glycogène. La glycogène synthase est plus activée que l'enzyme branchante du glycogène, alors qu'elle constitue normalement l'étape limitante dans la production de glycogène, d'où un déséquilibre dans le rythme de fonctionnement de ces deux enzymes. Cela aboutit à la production d'un polysaccharide moins ramifié, résistant à l'amylase (Bröjer et coll. 2006; Valberg, McCue, Mickelson 2011).

L'origine précise des signes cliniques de rhabdomyolyse n'est pas déterminée. Les muscles des chevaux malades sont soumis à un stress métabolique important pouvant potentiellement provoquer la rhabdomyolyse, même lors d'exercice aérobie court (Annandale, Valberg, Essén-Gustavsson 2005). On ne sait pas si les inclusions de glycogène et de polysaccharides anormaux constituent un effet secondaire d'un défaut métabolique, ou si ces dépôts sont impliqués dans l'apparition des signes cliniques en perturbant le fonctionnement des fibres musculaires (Naylor et coll. 2012). Une hypoxie chronique du tissu musculaire et des altérations mitochondriales, ainsi qu'une inhibition de la glycogénèse sont suspectées de jouer un rôle dans le mécanisme pathogénique (Barrey et coll. 2009).

II).3. Données épidémiologiques

La myopathie par stockage de polysaccharides est une maladie mise en évidence dans de nombreux pays d'Amérique du Nord et d'Europe.

Bien que les myosites induites à l'exercice aient été initialement décrites dans des races de chevaux de trait, la myopathie par stockage de polysaccharides fut d'abord étudiée chez les Quarter Horses. Elle a aussi été décrite dans de nombreuses race de chevaux de trait, de sport, de course, ainsi que de poneys, sans qu'elle soit systématiquement associée à une expression clinique (Valentine et coll. 2000, 2001; Quiroz-Rothe et coll. 2002; Nollet, Deprez 2005; Valentine, Cooper 2005; Hunt et coll. 2008). Valentine et coll. ont par ailleurs trouvé des lésions histologiques de maladie de stockage des polysaccharides chez une mule Belge (Valentine et coll. 2001).

Le diagnostic de PSSM est fait à partir de 40% des biopsies musculaires soumises à certains laboratoires d'anatomo-pathologie nord-américains (McCue, Ribeiro, Valberg 2006), ce qui souligne la fréquence de cette affection, en particulier lorsqu'un problème neuromusculaire est suspecté. Elle constitue une cause significative de rhabdomyolyse induite à l'exercice chez les races apparentées Quarter Horses (McCue, Ribeiro, Valberg 2006). La

prévalence de l'affection a été estimée entre 6 et 12% chez les Quarter Horses américains grâce à l'analyse de biopsies musculaires (McCue, Valberg 2007). Elle se retrouve principalement dans les lignées concourant en Modèles et allures. La prévalence est de 6 à 8% chez les American Paint Horses et les Appaloosas (Valberg, McCue, Mickelson 2011).

La myopathie par stockage de polysaccharides constitue une affection fréquemment décelée grâce aux biopsies musculaires chez les chevaux de trait, entre autres chez les Traits Belges, les Percherons (Valentine et coll. 1997, 2001) et les Cobs Normands (Larcher et coll. 2008). Les lésions histologiques permettent par exemple d'estimer la prévalence de l'affection à 36% chez les chevaux de Trait Belge d'Amérique du Nord (Firshman, Baird, Valberg 2005), bien que la plupart des individus n'expriment pas de signes cliniques. Cette faible corrélation entre les lésions histologiques et l'expression clinique de la maladie souligne l'importance des facteurs environnementaux dans son expression.

Il est cependant difficile d'estimer la prévalence de l'affection dans la plupart de ces races. En effet, les critères histologiques pris en compte pour établir le diagnostic de maladie de stockage des polysaccharides ont longtemps été controversés. Les sensibilités et spécificités étant différentes selon les critères, il en résulte d'importantes variations dans les estimations de prévalence.

La prévalence semble faible dans les races les plus proches du sang telles que le Pur-sang Anglais, le Pur-sang Arabe, le *Standardbred* et le *Tennessee Walker Horse* : la myopathie par stockage de polysaccharides ne constituerait pas une cause principale de myosite dans ces races (McCue, Ribeiro, Valberg 2006).

II).4. Aspects génétiques de la myopathie par stockage de polysaccharides

L'origine génétique de la maladie a initialement été suspectée en raison de sa plus forte prévalence au sein de certaines races et de certaines lignées. L'analyse des pedigrees de *Quarter Horses* atteints de PSSM a confirmé le caractère familial de l'affection (Valberg et coll. 1996; De La Corte et coll. 2002).

II).4.1. Au niveau moléculaire

En 2008, une étude d'association pangénomique a mis en évidence une association statistique entre le phénotype PSSM et les allèles d'un microsatellite situé sur le chromosome ECA 10 (McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008). Par comparaison avec la région correspondante de l'ADN humain, un gène candidat positionnel, le gène *GYS1* codant pour

l'isoforme musculaire de l'enzyme glycogène synthase, a été localisé à proximité de ce microsatellite. Le séquençage de ce gène a permis de mettre en évidence dans l'exon 6 une mutation ponctuelle par substitution d'une base guanine G par une base adénine A en position 926 de la séquence codante chez les individus affectés. Celle-ci est à l'origine du remplacement d'une Arginine en position 309 par une Histidine dans la séquence d'acides aminés de l'enzyme (McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008). Il en résulte une augmentation de l'activité de la glycogène synthase musculaire, même à l'état basal (en l'absence de stimulation par d'autres facteurs) (McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008; Valberg, McCue, Mickelson 2011).

La mutation se trouve au sein d'une région très conservée de la séquence codante du gène *GYS1* et entraîne un gain de fonction. L'augmentation de l'activité de la glycogène synthase pourrait être due à une augmentation des capacités de synthèse de cette enzyme, ou à un défaut de régulation de son activité (McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008).

II).4.2. Dominance incomplète

Les premières études semblaient indiquer un mode de transmission autosomique récessif (Valberg et coll. 1996; Nollet, Deprez 2005). Des résultats plus récents ont prouvé que les hétérozygotes pour cette mutation pouvaient être malades et sont donc en faveur d'une transmission dominante (Aleman 2008; McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008; Herszberg et coll. 2009; Stanley et coll. 2009).

Les individus homozygotes seraient plus sévèrement affectés que les hétérozygotes (Finno, Spier, Valberg 2009). Naylor et coll. ont montré en 2012 que les lésions histologiques sont significativement plus marquées chez les Quarter Horses homozygotes pour la mutation que chez les Quarter Horses hétérozygotes et indemnes : les vacuoles et les inclusions résistantes à l'amylase sont notamment en plus grand nombre. L'activité des enzymes musculaires CK et ASAT est aussi plus importante chez les individus hétérozygotes ou indemnes. Ces informations montrent que l'affection se transmet selon un mode de dominance incomplète (Naylor et coll. 2012).

II).4.3. Existence de deux formes de l'affection

Le génotypage de chevaux dont les biopsies musculaires avaient prouvé l'atteinte par la myopathie par stockage de polysaccharides a cependant révélé que tous ne portent pas la mutation du gène *GYS1*. L'étude de la zone du génome entourant la mutation a montré que ce *locus* n'était pas associé à la myopathie de stockage de polysaccharides chez tous les chevaux

pour lesquels les éléments cliniques et histologiques avaient conduit à ce diagnostic (McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008).

Parmi la population de chevaux atteints de PSSM, la mutation du gène *GYS1* se retrouve beaucoup plus fréquemment dans les cas où les lésions histologiques sont de grade 2. Elle est par exemple présente chez 72% des Quarter Horses diagnostiqués atteints de PSSM d'après une biopsie musculaire de grade 2, ainsi que chez 87% des chevaux de trait et 18% des Demi-sang de sport dans le même cas, alors qu'elle n'a respectivement été mise en évidence que chez 24%, 1,7% et 2,3% des chevaux de ces races avec des lésions de grade 1 (McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008). Stanley et coll. ont quant à eux retrouvé la mutation chez 65% des chevaux dont l'analyse histologique correspondait à une biopsie de grade 2. Les 35% de biopsies de grade 2 non associées à la mutation pourraient être liés à une autre glycogénose, ou être dues à des erreurs en raison de la subjectivité de la classification des biopsies (Stanley et coll. 2009). Il est intéressant de noter que dans cette étude, la mutation n'a pu être mise en évidence chez les chevaux pour lesquels un grade 1 avait été diagnostiqué d'après l'examen histologique (Stanley et coll. 2009).

Diverses hypothèses ont été envisagées pour expliquer l'existence du deuxième type de PSSM. La première est qu'il n'existe qu'une forme de myopathie de stockage des polysaccharides et qu'elle ne soit pas due à la mutation du gène *GYS1*. D'autre part, il se pourrait que les études aient été faussées par des faux positifs liés à l'interprétation des biopsies, d'autant plus que les critères de diagnostic de PSSM ont longtemps été sujets à controverse (d'où l'existence des deux grades histologiques). Cependant, les données rassemblées jusqu'à maintenant ne vont pas dans le sens de ces hypothèses (McCue, Armien, et coll. 2009).

L'hypothèse d'une deuxième glycogénose aux effets identiques mais indépendante de la mutation du gène *GYS1* a donc vu le jour. Elle a été appelée PSSM de type 2, le type 1 correspondant à la myopathie par stockage de polysaccharides liée à la mutation du gène *GYS1* (McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008; McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008; McCue, Armien, et coll. 2009). L'éventuelle base génétique de la PSSM de type 2 n'est pas connue à ce jour.

En 2009, l'équipe dirigée par McCue a comparé les deux types de myopathie par stockage de polysaccharides. Les deux affections se retrouvent chez les mêmes races de chevaux. Les signes cliniques sont très similaires entre les deux formes, bien que les animaux souffrant de PSSM de type 2 présentent plus souvent des boiteries. Ils sont aussi plus jeunes en moyenne que les individus chez lesquels la PSSM de type 1 est diagnostiquée. Les

différences les plus importantes mises en évidence par cette étude concernent les lésions histologiques (McCue, Armien, et coll. 2009) : chez les individus possédant la mutation du gène *GYS1* (PSSM de type 1), le polysaccharide anormal s'accumule principalement dans le cytoplasme, en formant des granulations grossières qui résistent à la digestion par l'amylase.

Ce critère constitue le signe histologique le plus spécifique associé à la PSSM de type 1 (McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008). En revanche, chez les individus touchés par la PSSM de type 2, on retrouve les amas de polysaccharides à proximité de la membrane plasmique. Ils ont un aspect homogène ou finement granuleux et sont plus souvent sensibles à la digestion par l'amylase (McCue, Armien, et coll. 2009).

Un test génétique est maintenant disponible et est recommandé en cas de suspicion clinique de myopathie par stockage des polysaccharides, notamment lorsque le patient appartient à une des nombreuses races au sein desquelles la mutation a été retrouvée. S'il se révèle négatif, une biopsie musculaire pourra préciser la nature des lésions histologiques et permettre d'établir un diagnostic de PSSM de type 2 (McCue, Armien, et coll. 2009).

II).4.4. Dispersion de la mutation et implications

La mutation du gène *GYS1* fut dans un premier temps mise en évidence dans des populations nord-américaines de différentes races, notamment chez les Quarter Horses et les Traits Belges (McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008). Elle a aussi été retrouvée chez des individus atteints de PSSM issus de diverses races d'Europe (Stanley et coll. 2009).

Herszberg et coll. ont par la suite détecté cette même anomalie chez des Cobs Normands et des Percherons (Herszberg et coll. 2009). La prévalence importante de la mutation chez les Cobs Normands pourrait être due à sa présence chez un des dix étalons ayant servi à fonder la race. Beaucoup de chevaux de trait originaires d'Europe continentale sont porteurs de la mutation, et certains sont homozygotes (Baird et coll. 2010). Cela pourrait s'expliquer par le fait que de nombreux croisements ont été réalisés pour obtenir les différentes races actuelles. La fréquence allélique de la mutation est très élevée chez le Percheron Américain ou les chevaux de trait Belges (McCue et coll. 2010). La mutation est beaucoup moins disséminée au sein des races britanniques de chevaux lourds, telles le *Shire* et le *Clydesdale*, ce qui correspondrait à l'isolement géographique de ces races développées sur une île (Baird et coll. 2010).

En 2011, Johlig et coll. ont mis en évidence cette mutation dans une lignée de chevaux Selle Français particulièrement susceptibles à des rhabdomyolyses à l'exercice. Dans cette famille, le risque de développer ce genre d'épisodes était 7,1 fois supérieur chez les chevaux

portant la mutation du gène *GYS1*. Cependant, quelques individus non porteurs de la mutation présentaient aussi des rhabdomyolyses à l'exercice, dont l'origine pourrait être un autre défaut génétique, un surentraînement ou des facteurs environnementaux (Johlig et coll. 2011)

Schwarz et coll. ont mis en évidence en 2010 la mutation chez les poneys Haflinger, et estiment la prévalence entre 8,6 et 32,4 % bien que l'affection clinique soit rare dans cette race. La mutation pourrait avoir été introduite dans cette race dès sa création, par l'intermédiaire des juments de trait utilisées pour fonder la race (Schwarz et coll. 2011).

Au total, la mutation du gène *GYS1* a été retrouvée chez des individus appartenant à plus d'une trentaine de races différentes en Europe et en Amérique du Nord, bien que nombre d'entre eux soient cliniquement sains (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Races de chevaux dans lesquelles la mutation GYS 1 a été retrouvée

Races	Références
<i>American Quarter Horse</i>	(McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008; McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008; McCue et coll. 2010; Stanley et coll. 2009)
<i>American Paint Horse</i>	(McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008; McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008; McCue et coll. 2010)
<i>Appaloosa</i>	(McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008; McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008; McCue et coll. 2010; Stanley et coll. 2009)
<i>Hanovrien</i>	(McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008; Stanley et coll. 2009)
<i>Morgan</i>	(McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008; McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008; McCue et coll. 2010)
<i>Mustang</i>	(McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008; McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008)
<i>Rheinlander</i>	(McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008)
<i>Rocky Mountain Horse</i>	(McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008; McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008)
<i>Selle Français</i>	(Johlig et coll. 2011)
<i>Tennessee Walking Horse</i>	(McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008)
<i>American Cream Draft</i>	(McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008)
<i>Boulonnais</i>	(Baird et coll. 2010)
<i>Black Forest Coldblood</i>	(Baird et coll. 2010)
<i>Cob Normand</i>	(Herszberg et coll. 2009)
<i>Comtois</i>	(Baird et coll. 2010)
<i>English Cob</i>	(Stanley et coll. 2009)
<i>Hannoversches Kaltblut</i>	(Baird et coll. 2010)
<i>Hispano-Breton</i>	(Baird et coll. 2010)
<i>Percheron</i>	(McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008; McCue et coll. 2010; Herszberg et coll. 2009)
<i>Rhenisch German coldblood</i>	(McCue et coll. 2010; Baird et coll. 2010)
<i>Saxon-Thuringian Coldblood</i>	(McCue et coll. 2010)
<i>Schleswiger Kaltblut</i>	(Baird et coll. 2010)
<i>Shire</i>	(McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008; McCue et coll. 2010)
<i>South German Coldblood</i>	(McCue et coll. 2010)
<i>Suffolk Punch</i>	(McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008)
<i>Trait Ardennais / Ardenner</i>	(Baird et coll. 2010)
<i>Trait belge</i>	(McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008; McCue et coll. 2010; Baird et coll. 2010)
<i>Trait Breton</i>	(Baird et coll. 2010)
<i>Trait Hollandais/Netherlands Trekpaard</i>	(Baird et coll. 2010)
<i>Trait du Nord</i>	(Baird et coll. 2010)
<i>Exmoor Pony</i>	(McCue et coll. 2010)
<i>Haflinger</i>	(McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008; Schwarz et coll. 2011)
<i>Poneys de Polo argentins</i>	(Stanley et coll. 2009)

L'allèle muté est identique par descendance dans au moins 15 de ces races. Des estimations conduisent à penser que la mutation serait apparue 1200 à 1500 ans avant notre époque (McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008).

En revanche, la mutation n'a pas été retrouvée à ce jour au sein de certaines races dans lesquels des cas de myopathie par stockage de polysaccharides ont été décrits, comme le Pur-sang Anglais et le Pur-sang Arabe. Il serait toutefois nécessaire de tester un grand nombre d'individus pour s'assurer de l'absence de la PSSM de type 1 dans ces races (McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008). Ce fait pourrait s'expliquer par la divergence de celles-ci avant que la mutation n'apparaisse, ou par l'effet fondateur d'un faible nombre d'individus indemnes.

II).4.5. Exemples de fréquences alléliques au sein de certaines races

Grâce à un échantillon sélectionné aléatoirement, McCue et coll. estiment que les fréquences d'individus porteurs de la mutation dans les races *Quarter Horse* et *Paint Horse* sont respectivement de 6,6% et 7,7% (McCue et coll. 2010).

Aux Etats-Unis, la fréquence de l'allèle muté a été évaluée à 5,5% au sein de la population de Quarter Horses pratiquant la compétition à haut niveau par Tryon et coll. Cela correspond à 11,3% de chevaux porteurs de la mutation dans cette population, soit entre 272 000 et 420 000 Quarter Horses pouvant transmettre la PSSM de type 1. La dispersion de la mutation dans la population de chevaux nord-américains est large, puisque celle-ci a été retrouvée chez des animaux pratiquant tous types de compétition. Elle semble cependant beaucoup plus fréquente chez les individus utilisés pour des compétitions de Modèles et allures, puisqu'on retrouve l'allèle muté avec une fréquence de 15,5% dans ce groupe (soit 28,2% des chevaux possédant la mutation). La fréquence de l'allèle anormal est beaucoup plus faible dans les catégories sportives. La mutation est aussi moins fréquente chez les *American Paint Horses* (fréquence de 2,3%) (Tryon et coll. 2009).

Tableau 2 : Fréquences de l'allèle muté et des porteurs de la mutation (et leurs intervalles de confiance) dans différentes races équinnes d'après McCue et coll.(2010)

Race	Fréquence allélique		Fréquence des porteurs	
<i>Percheron</i>	0,346	0.293-0.401	0.624	0.545-0.699
<i>Trait Belge</i>	0,242	0.195-0.292	0.389	0.313-0.469
<i>American Paint Horse</i>	0,041	0.024-0.064	0.077	0.045-0.120
<i>American Quarter Horse</i>	0,034	0.022-0.050	0.066	0.042-0.096
<i>Appaloosa</i>	0,030	0.014-0.053	0.059	0.029-0.104
<i>Morgan</i>	0,005	0.001-0.014	0.009	0.002-0.029
<i>Shire</i>	0,003	0.000-0.011	0.005	0.000-0.022
<i>South German Coldblood</i>	0,117	0.091-0.146	0.204	0.158-0.255
<i>Saxon-Thuringian Coldblood</i>	0,068	0.028-0.133	0.114	0.042-0.229

La prévalence de la mutation dans les races affectées est très variable mais relativement importante pour une affection qui se transmet de manière dominante (**Tableau 2**). Il se peut que la mutation ait autrefois été sélectionnée, car elle permet l'accumulation de réserves de glycogène dans les muscles, et qu'elle ne présente pas d'effet délétère si l'individu est libre de ses mouvements, pratique un exercice régulier et se nourrit d'une ration riche en fibres et pauvre en amidon. Le mode de vie actuel des chevaux domestiques (restriction au box, exercice peu fréquent et ration riche en amidon) pourrait être à l'origine de l'expression des signes cliniques (McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008).

II).4.6. Une pénétrance très variable

Un faible nombre des chevaux témoins génotypés par McCue et coll. étaient porteurs de la mutation sans présenter de signes cliniques ou histologiques de la maladie, suggérant ainsi que la pénétrance du caractère PSSM n'est pas totalement complète, ou que la sensibilité des biopsies musculaires pour dépister la maladie n'est pas parfaite (McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008). Plus tard, les fortes prévalences de la mutation dans certaines races où le nombre d'individus cliniquement affectés est limité ont confirmé ce constat (McCue et coll. 2010; Schwarz et coll. 2011). De même, Jöhl et coll. dénombrent dans une étude sur des Selles Français 41% de chevaux porteurs de la mutation qui n'expriment pas de signes cliniques. Ce fait pourrait être lié à une pénétrance incomplète, à un défaut d'observation des signes cliniques ou à l'existence de gènes régulateurs influant sur la sévérité de l'affection. Des difficultés pour éliminer la mutation et sélectionner des individus génétiquement sains

découlent de cette pénétrance incomplète, notamment lorsqu'un reproducteur à succès est porteur de la mutation (Johlig et coll. 2011).

La prévalence de l'affection est élevée dans certains élevages. McCue et coll. avancent le caractère héréditaire de la maladie et la pénétrance incomplète pour expliquer cela. En effet, des individus porteurs de la mutation et ne présentant pas de signes cliniques peuvent ainsi être conservés parmi le cheptel reproducteur, faisant augmenter la prévalence dans les générations suivantes (McCue, Valberg 2007). La reconversion en poulinières de juments peu performantes car affectées peut aussi expliquer la dissémination de la mutation (Valberg et coll. 1996).

Toutes ces données renseignent sur la dispersion de l'allèle muté dans la population et donc sur la susceptibilité génétique des individus à développer la maladie. L'expression de la maladie semble quant à elle soumise à des facteurs environnementaux expliquant la pénétrance incomplète et les différents degrés de sévérité de la maladie. Les raisons des importantes variations phénotypiques au sein de la population d'individus affectés sont mal connues.

II).4.7. D'autres gènes interviennent dans le déterminisme génétique de la myopathie par stockage des polysaccharides

Devant les difficultés soulevées par les formes cliniques d'intensités très variables, et ce même lorsque les facteurs environnementaux étaient contrôlés, l'existence de facteurs génétiques influant sur la sévérité de l'affection a été soupçonnée. McCue et coll. ont montré qu'une mutation du gène *RYR1* situé sur le chromosome ECA 10, et déjà connue pour être à l'origine de l'hyperthermie maligne lors d'anesthésie générale, était associée à une forme plus sévère de la maladie dans une famille de Quarter Horses (McCue, Valberg, et coll. 2009), se traduisant par un risque plus important de myosite au repos, des fasciculations musculaires plus fréquentes ainsi qu'une diminution de la résistance à l'exercice. Cette mutation du gène *RYR1* augmenterait l'activité d'un canal transmembranaire pour l'ion Calcium, mais le mécanisme par lequel cela peut engendrer un phénotype PSSM différent n'est pas élucidé (McCue, Valberg, et coll. 2009).

PARTIE B : Aspects génétiques de l'ostéochondrose chez le cheval : une affection à déterminisme complexe

Au cours de leurs premières années, les jeunes chevaux sont exposés à différentes affections plus ou moins liées à la croissance et ayant des répercussions sur l'appareil locomoteur ou la fonction associée. Cet ensemble de maladies du développement regroupe des affections ostéo-articulaires telles que l'ostéochondrose, les lésions kystiques sous-chondrales ou les anomalies des cartilages de croissance, mais aussi les problèmes de déviations, contractures et laxités des membres ainsi que des troubles d'ordre neurologiques comme la myélopathie cervicale compressive ou Syndrome de Wobbler. Elles ont classiquement été désignées dans la littérature scientifique sous le terme très général de « *Developmental Orthopedic Diseases* » (DOD).

Devant l'absence de consensus clairement établi quant à la dénomination de ces maladies, Denoix et coll. ont proposé en 2013 une classification de celles-ci en se basant sur leurs mécanismes pathogéniques (Denoix et coll. 2013). Les affections du développement qui touchent les cartilages épiphysaires articulaires ou les cartilages de croissance immatures sont notamment rassemblées sous le terme d'affections ostéo-articulaires juvéniles (ou JOCC pour « *Juvenile Osteochondral Conditions* »).

I). L'ostéochondrose : pathogénie et caractéristiques des lésions

I).1. Pathogénie de l'entité « ostéochondrose »

Parmi ces affections, l'ostéochondrose a fait l'objet de nombreuses études qui ont permis d'aboutir à la définition actuellement admise : les lésions d'ostéochondrose résultent de perturbations focales, non inflammatoires, du processus d'ossification endochondrale au sein des cartilages de croissance métaphysaires ou de la jonction ostéochondrale des épiphyses des os longs. L'origine de ce défaut est une atteinte de la microvascularisation au sein de ces cartilages avant qu'ils ne s'ossifient, ce qui explique que les lésions apparaissent dans les premiers mois de vie (Carlson, Cullins, Meuten 1995; Ytrehus, Carlson, Ekman 2007).

I).1.1. Rappels sur la croissance osseuse

Le squelette des Mammifères est une structure initialement cartilagineuse qui subit des processus simultanés de croissance et de transformation au cours du développement. L'édification d'un os est permise par le remplacement du tissu cartilagineux par du tissu osseux au niveau des cartilages de croissance. Parmi ceux-ci, on distingue les plaques de croissance, appelées physes, qui sont situées de part et d'autre du centre d'ossification primaire et permettent la croissance en longueur de l'os. Le développement des épiphyses, qui correspondent aux extrémités des os et sont impliquées dans les articulations, se fait par l'intermédiaire de cartilages de croissance épiphysaires, situés sous le cartilage articulaire et en étroite relation avec ce dernier.

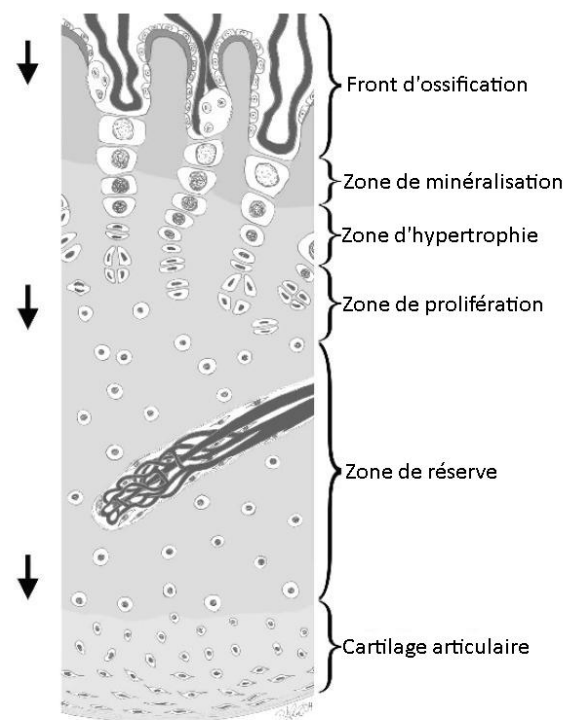


Figure 3 : Représentation schématique du cartilage de croissance épiphysaire, d'après Ytrehus et coll. (2007). Les flèches indiquent le sens de croissance du cartilage ainsi que l'avancée du front d'ossification.

Au sein d'un cartilage de croissance, on différencie quatre zones (**Figure 3**) : la première, en contact avec le cartilage articulaire, est une zone inactive, servant de réserve de cellules cartilagineuses. Les chondrocytes la quittent pour entrer dans la deuxième où ils prolifèrent. La troisième zone correspond à une zone d'hypertrophie : les cellules sécrètent les constituants de la matrice extracellulaire et se développent en taille avant de dégénérer. Dans la quatrième zone commence la minéralisation de cette trame extracellulaire. L'invasion par

des vaisseaux sanguins résulte en l'avancée du front d'ossification en permettant l'arrivée des ostéoblastes et l'apport en nutriments. Une fois le tissu osseux formé, il est soumis à un remodelage influencé par les contraintes biomécaniques et concourant à l'acquisition de sa structure trabéculaire. L'ensemble de ce processus est appelé ossification endochondrale ou enchondrale (Jeffcott 1991; Carlson, Cullins, Meuten 1995; Ytrehus, Carlson, Ekman 2007; van Weeren 2012; Denoix et coll. 2013).

I).1.2. Mécanismes pathogéniques initiaux

Certaines couches de la jonction ostéo-chondrale du cartilage de croissance épiphysaire, comme la zone d'hypertrophie des chondrocytes, présentent une résistance mécanique diminuée par rapport aux couches qui les encadrent (cartilage articulaire et front d'ossification). Contrairement au cartilage articulaire avasculaire, le cartilage de croissance bénéficie d'une importante vascularisation. L'apport sanguin, qui se fait initialement par des artérioles issues du plexus du périchondre et cheminant à travers des canaux dans le tissu cartilagineux, est remplacé par un apport issu d'artérioles traversant le front d'ossification et qui s'anastomosent avec les premières citées au cours de la croissance : la vascularisation de la jonction ostéo-chondrale est alors particulièrement vulnérable, notamment au niveau de la partie terminale des canaux cartilagineux qui sont situés à l'interface de deux tissus ayant des propriétés mécaniques différentes. De plus, les lacunes résultant de la dégénérescence des chondrocytes contribuent à fragiliser cette zone (Olstad et coll. 2011; Laverty, Girard 2013). Toute contrainte biomécanique excessive peut donc provoquer une lésion des couches fragiles de cette jonction qui se traduira par une ischémie et une nécrose focales du cartilage de croissance, entravant ainsi le processus d'ossification endochondrale en empêchant la calcification et la migration des ostéoblastes. Cela conduit à une augmentation localisée de l'épaisseur de cartilage et une irrégularité de la jonction ostéo-chondrale qui apparaissent lorsque le cartilage alentour poursuit son ossification (Jeffcott 1991; Carlson, Cullins, Meuten 1995; Ytrehus, Carlson, Ekman 2007; Olstad et coll. 2011; Laverty, Girard 2013; Denoix et coll. 2013). Des modifications du métabolisme du collagène de type II (augmentation de la synthèse mais aussi de la protéolyse), constituant majeur de la matrice extracellulaire, ont été mises en évidence au niveau des lésions précoces d'ostéo-chondrose et pourraient jouer un rôle dans l'apparition de celles-ci (Laverty, Girard 2013).

La durée du processus d'ossification endochondrale est dépendante de l'articulation, ainsi que du site considéré au sein de celle-ci. Olstad et coll. ont noté que le cartilage de croissance épiphysaire est plus richement vascularisé dans les zones où il est plus épais.

L'épaisseur et la vascularisation de ce cartilage diminuent avec l'âge en suivant un ordre précis de sites anatomiques pour chaque articulation (Olstad et coll. 2008a, 2008b, 2009) : la vascularisation est par exemple plus durable au niveau des jonctions ostéochondrales des lèvres de la trochlée fémorale que dans celles des condyles fémoraux, le condyle latéral étant le premier à perdre toute vascularisation (Olstad et coll. 2008a). La lèvre latérale de la trochlée du talus et la malléole médiale du tibia sont les régions pour lesquelles la perfusion est la plus rémanente au sein de l'articulation tibio-tarsienne (Olstad et coll. 2008b). L'ensemble de ces sites correspondant à des localisations préférentielles des lésions d'ostéochondrose, Olstad et coll. font l'hypothèse que la durée pendant laquelle ceux-ci restent vascularisés au cours de la croissance serait à l'origine d'une plus grande probabilité de lésions (Olstad et coll. 2008b). En ce qui concerne le relief intermédiaire de la cochlée tibiale, dont la vascularisation régresse plus précocement, les auteurs avancent l'influence de facteurs biomécaniques, comme la compression par l'os central du tarse lors de flexion complète de l'articulation, pour expliquer la fréquence des lésions dans cette région (Olstad et coll. 2008b). De même, les lésions du bord dorsoproximal de la phalange proximale pourraient être dues à l'écrasement contre le métacarpe ou métatarse principal lors d'extension maximale, à l'origine d'un défaut de vascularisation (Olstad et coll. 2009). La susceptibilité aux lésions disparaîtrait avec la régression de l'apport vasculaire au cours de la croissance, et plusieurs semaines seraient nécessaires avant l'apparition de signes radiographiques (Olstad et coll. 2008b).

I).1.3. Evolution des lésions au cours de la première année

Suite à la lésion initiale, des mécanismes de cicatrisation se mettent rapidement en place, pouvant parfois permettre une évolution favorable des lésions en fonction de leur importance et de l'âge du poulain, ainsi que de l'articulation concernée. Le suivi longitudinal sur onze mois de 43 poulains issus d'étalons présentant des lésions d'ostéochondrose a permis à une équipe néerlandaise de préciser la chronologie de la pathogenèse de lésions des articulations fémoro-patellaires et tibio-tarsiennes (Dik, Enzerink, Weeren 1999). Leurs données montrent que les lésions du relief intermédiaire de la cochlée tibiale et de la lèvre latérale du talus sont pour la plupart présentes dès le premier mois *post partum*. Olstad et coll. ont de plus établi que des lésions de chondronécrose ischémique pouvaient apparaître à ces endroits dès les premières semaines de vie (Olstad et coll. 2008b). La plupart de ces lésions régressent ou cicatrisent totalement avant le 5^e mois, pour aboutir à des prévalences beaucoup plus faibles au bout de onze mois qu'à un mois d'âge. A partir de cinq mois, il semble que peu

de nouvelles lésions apparaissent dans ces articulations (**Figures 4a et 4b**) (Dik, Enzerink, Weeren 1999; Baccarin et coll. 2012). La prévalence des lésions du relief intermédiaire de la cochlée tibiale est élevée à un mois, et environ 25% de ces lésions deviennent permanentes, alors qu'elles sont moins fréquentes sur la lèvre latérale du talus. Le modèle chronologique semble différent pour les anomalies de la lèvre latérale de la trochlée fémorale : l'ossification irrégulière de cette zone fait que toutes les anomalies ne peuvent être détectées dès le premier mois. Leur nombre augmente plus tardivement, jusqu'au 5^e mois et diminue ensuite pour devenir stable entre le 8^e et le 11^e mois de vie (**Figure 4 c**) (Dik, Enzerink, Weeren 1999; Olstad et coll. 2008a). Ces données illustrent l'importance des phénomènes de réparation se produisant dans les articulations des jeunes poulains et remettent en cause l'intérêt d'un dépistage radiographique avant l'âge de 8 à 12 mois (Baccarin et coll. 2012).

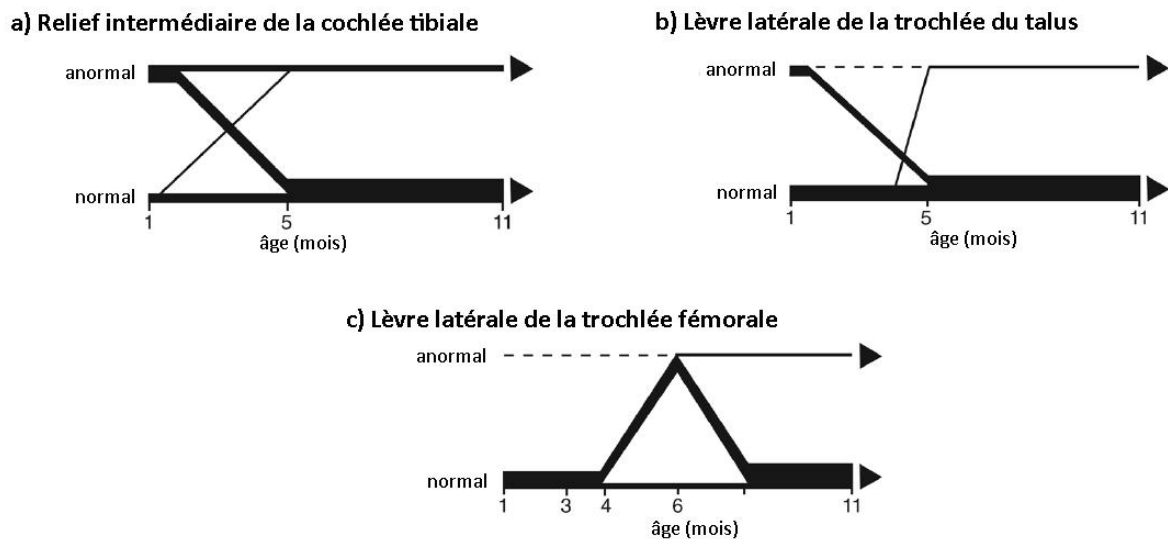


Figure 4 : Représentation schématique simplifiée de l'évolution des principales lésions radiographiques d'ostéochondrose au cours des 11 premiers mois de vie chez des poulains KWPN, d'après Dik et coll. (1999)

I).2. Les lésions d'ostéochondrose

Denoix et coll. ont décrit trois catégories de lésions radiographiques considérées comme faisant partie de l'entité « ostéochondrose » et qui sont détaillées ci-dessous (Denoix et coll. 2013).

Premièrement, les lésions ostéo-cartilagineuses de la surface articulaire sont induites par une surcharge liée à une compression ou un cisaillement sur une zone saillante de cette surface. En deuxième lieu, la compression de marges articulaires en relief lors de flexion ou

extension maximale d'une articulation peut provoquer des lésions ostéochondrales péri-articulaires. Les lésions ostéo-cartilagineuses résultant de ces deux mécanismes sont dites « *latens* » tant qu'elles correspondent à des anomalies qui ne peuvent être détectées par des examens d'imagerie médicale de routine. Lorsqu'elles s'aggravent et deviennent visibles à la radiographie ou à l'échographie, on les qualifie d' « *osteocondrosis manifesta* ». L'évolution de ces deux stades de lésions peut aboutir à des fissures, des lambeaux cartilagineux, ainsi qu'à des fragments parfois détachés des structures normales de l'articulation : cela correspond à la forme « *dissecans* » de l'affection, aussi appelée ostéochondrite disséquante (Ytrehus, Carlson, Ekman 2007; Denoix et coll. 2013).

La troisième catégorie de lésions décrites par Denoix et coll. comme faisant partie de l'entité ostéochondrose correspond aux kystes osseux sous-chondraux des jeunes chevaux, qui apparaissent à la suite de compressions en des endroits où la surface articulaire est soumise à une charge maximale : il s'agit souvent de lésions focales, dans des zones où la surface articulaire est convexe. Plusieurs théories ont été émises quant à l'origine de certains de ces kystes, dont celle d'une lésion de la vascularisation entraînant un retard d'ossification endochondrale. Les hypothèses faisant intervenir des facteurs hydrauliques ou inflammatoires semblent les plus étayées, bien qu'il n'y ait pas encore de consensus à ce sujet (Auer, Rechenberg 2012).

Enfin, il existe des lésions résultant de l'avulsion de fragments ostéochondraux, sous l'effet de forces de tension, au niveau des enthèses de certains ligaments. L'origine de ces fragments n'ayant pas de lien avec le processus d'ossification endochondrale, ils ne sont actuellement pas considérés comme des lésions d'ostéochondrose par certains auteurs, bien que faisant partie des affections ostéo-articulaires juvéniles. C'est par exemple le cas des fragments que l'on retrouve en regard des éminences proximales palmaires ou plantaires de la phalange proximale (Denoix et coll. 2013).

I).3. Localisations préférentielles des lésions

Les lésions d'ostéochondrose peuvent se manifester dans n'importe quelle articulation du squelette du cheval, y compris au niveau des facettes articulaires des vertèbres cervicales. Certaines localisations sont considérées comme des sites préférentiels de développement de ces lésions, car des signes histologiques d'ischémie et de nécrose du cartilage épiphysaire sont fréquemment retrouvés à ces endroits. Les lésions de l'extrémité crâniale du relief intermédiaire de la cochlée tibiale, de l'extrémité distale de la lèvre latérale de la trochlée du

talus et de la malléole médiale du tibia sont les plus fréquentes au sein de l'articulation tibio-tarsienne (**Figure 5**) (van Weeren 2006; Ytrehus, Carlson, Ekman 2007; Vander Heyden et coll. 2008; van Weeren 2012).



Figure 5 : Sites préférentiels pour les lésions d'ostéochondrose de l'articulation tibio-tarsienne chez le cheval, d'après Lykkjen et coll. (2012)

Les incidences obliques plantarolatérale-dorsomédiale (a) et dorsolatérale-plantaromédiale (b) révèlent des lésions d'*osteochondrosis dissecans* du relief intermédiaire de la cochlée tibiale (1), de la lèvre latérale de la trochlée du talus (2) et une lésion d'ostéochondrose de la malléole médiale (3).

Dans les articulations fémoro-patellaires, les lésions sont le plus souvent détectées au niveau de la lèvre latérale de la trochlée fémorale, ainsi que sur la lèvre médiale de celle-ci. Des lésions d'ostéochondrose sont parfois observées dans le sillon de la trochlée ou à l'extrémité distale de la patelle. L'articulation fémoro-tibiale est celle qui présente le plus souvent des kystes osseux sous-chondraux chez le cheval : on les trouve principalement dans le condyle médial, mais aussi dans le condyle latéral. En ce qui concerne l'humérus, la partie caudale de la surface articulaire proximale (tête de l'humérus), ainsi que le côté médial du condyle sont considérés comme des sites à risques. Enfin, la principale lésion d'ostéochondrose des articulations métacarpo-phalangiennes ou métatarso-phalangiennes est située dorsalement sur le relief sagittal du métacarpien ou métatarsien principal (Ytrehus, Carlson, Ekman 2007; Vander Heyden et coll. 2008; van Weeren 2012). Les anomalies du

bord dorso-proximal de la première phalange et certains fragments palmaires et plantaires sont aussi considérés par certains comme des manifestations d'ostéochondrose (**Figure 6**) (Denoix et coll. 2013).

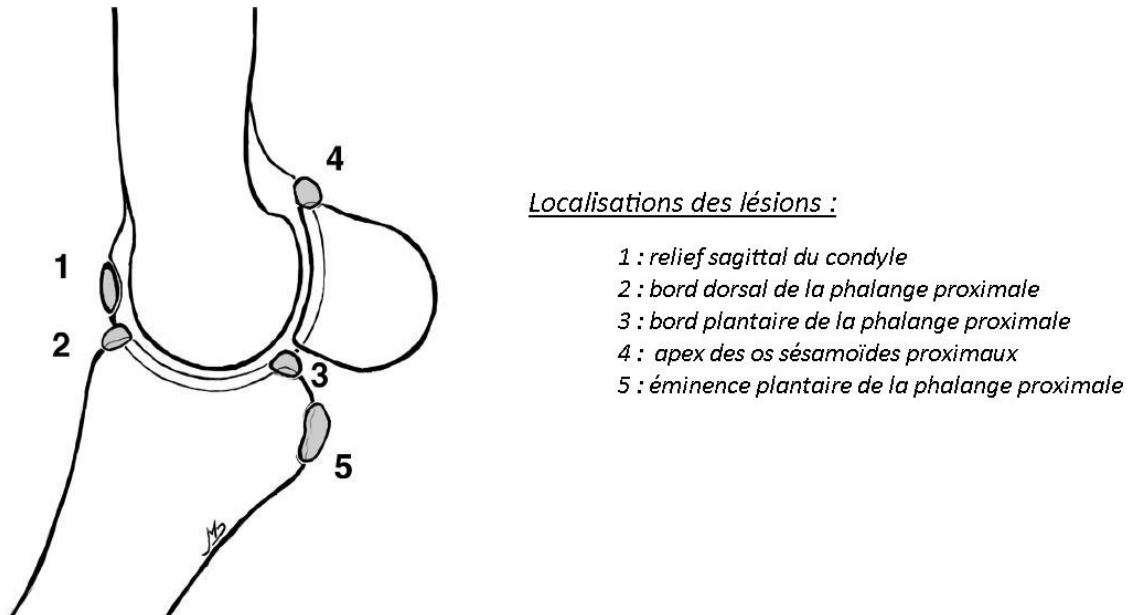


Figure 6 : Sites classiques de fragmentation ostéochondrale dans l'articulation métatarso-phalangienne du cheval, d'après Denoix et coll. (2013).

Les sites 1 à 4 sont considérés comme localisations préférentielles de lésions d'ostéochondrose. Les fragments du site 5 ne font pas partie de l'entité ostéochondrose (fragments d'avulsion ligamentaire).

Le caractère bilatéral de l'affection a été mis en évidence pour les articulations fémoro-patellaires, tibio-tarsiennes et métacarpo/métatarso-phalangiennes (Schougaard, Falk Ronne, Phillipson 1990; Sandgren, Dalin, Carlsten 1993; Riley et coll. 1998; van Grevenhof, Ducro, et coll. 2009; van Weeren 2012; Lykkjen, Roed, Dolvik 2012). En revanche, aucune association significative n'a été trouvée par Lykkjen et coll. entre les lésions des jarrets et des boulets, ce qui peut être lié à l'influence de facteurs locaux ou à un manque de sensibilité du protocole pour détecter cette association (Lykkjen, Roed, Dolvik 2012; van Grevenhof, Ducro, et coll. 2009).

II). Aspects épidémiologiques et cliniques de l'affection

II).1. Conséquences cliniques des lésions d'ostéochondrose

Les lésions d'ostéochondrose ont des conséquences cliniques très variables, notamment liées à leur sévérité, à l'articulation touchée ainsi qu'au niveau d'activité du cheval. Elles sont probablement souvent subcliniques (Sandgren, Dalin, Carlsten 1993; Carlson, Cullins, Meuten 1995; Riley et coll. 1998). Le signe le plus couramment associé à ces lésions est une distension articulaire non douloureuse de l'articulation affectée, notamment lors de la présence d'un fragment ostéochondral. Cette effusion peut s'accompagner d'une synovite et éventuellement de douleur à l'origine d'une boiterie qui, lorsqu'elle devient chronique, mène à une atrophie des masses musculaires du membre concerné (Riley et coll. 1998; Jeffcott 1991; Laws et coll. 1993; van Weeren 2012). L'ostéochondrose est aussi une cause de contre-performance chez le cheval athlète. La dégénérescence provoquée par l'inflammation articulaire conduit à une ostéo-arthrose secondaire. Le cheval atteint peut présenter une ankylose partielle et des tests de flexions dynamiques positifs concernant l'articulation affectée (Jeffcott 1991). Les conséquences cliniques des lésions se déclarent en général au cours des premières années de vie, souvent lors de la mise au travail, chez les chevaux de sang comme chez les chevaux de trait (Riley et coll. 1998; van Weeren 2012). Selon leur localisation, les lésions ont des impacts cliniques différents : bien que fréquentes, les lésions d'ostéochondrose dans les articulations tarso-crurales peuvent être subcliniques, alors que les lésions situées dans le grasset sont plus souvent accompagnées de boiteries (van Weeren 2012).

L'influence des lésions d'ostéochondrose sur la carrière sportive d'un cheval athlète est discutée et dépend probablement de la localisation de la lésion ainsi que du niveau de compétition et de la discipline pratiquée par le cheval. Grøndahl et Engeland ont par exemple montré que la présence de lésions ostéochondrales chez les Trotteurs était associée à un nombre plus réduit de courses courues pendant leur carrière, sans pour autant qu'il y ait une diminution significative des gains amassés (Grøndahl, Engeland 1995). Storgaard Jorgensen et coll. concluent quant à eux que la carrière des Trotteurs atteints d'ostéochondrose des jarrets ou des boulets n'est pas significativement différente de celle d'individus sains en ce qui concerne le nombre de départs, les gains ou la longévité (Jørgensen et coll. 1997).

Le diagnostic d'ostéochondrose dans les articulations des membres des chevaux se fait classiquement grâce à des examens radiographiques. Les lésions correspondent à des altérations du contour ainsi que de la structure de l'os, situées au niveau de sites

caractéristiques listés plus haut. Les lésions peuvent être mineures et nécessitent parfois d'avoir recours à d'autres techniques d'imagerie médicale pour être objectivées (van Weeren 2012).

II).2. Répartition de l'affection et données de prévalence

II).2.1. Généralités

Les prévalences des affections du développement chez le poulain ont fait l'objet de nombreux travaux. Dans une étude cherchant à comparer les caractéristiques des DOD au sein des trois principales races françaises, Lepeule et coll. montrent que les chevaux de sport (type Demi-sang) sont plus souvent et plus sévèrement affectés que les Pur-sang ou les Trotteurs (Lepeule et coll. 2008, 2009). De plus, la distribution des lésions apparaît variable selon la race : les plus fréquentes chez les Trotteurs se trouvent par exemple dans les jarrets, et les articulations fémoro-patellaires des Pur-sang présentent plus de lésions que dans les autres races (van Weeren, Denoix 2013; van Weeren 2012).

La prévalence des lésions radiographiques indicatives d'ostéochondrose varie selon les études entre 10 et 35% (van Weeren 2012). Il s'agit de l'affection du développement (DOD) la plus courante chez les poulains (Lepeule et coll. 2008).

II).2.2. Prévalence chez les Trotteurs

Dans une étude portant sur toutes les affections ostéo-articulaires juvéniles au sein d'une population de jeunes Trotteurs Français en début d'entraînement, Ricard et coll. ont trouvé des prévalences des lésions variant de 4 à 23% en fonction de l'articulation concernée (Ricard et coll. 2013). Les articulations les plus touchées étaient les boulets postérieurs (23% des chevaux présentaient des lésions) et les jarrets (15% des chevaux). Plus d'un tiers des individus étudiés, considérés dans l'étude comme formant un échantillon représentatif de la population française de Trotteurs, avaient au moins une lésion radiographique dans les jarrets ou les boulets. Il est cependant important de noter que ces données englobent les différentes affections ostéo-articulaires du jeune cheval et ne se limitent pas aux lésions d'ostéochondrose *stricto sensu* (Ricard et coll. 2013).

Chez les Trotteurs, les lésions d'ostéochondrose les plus fréquentes sont retrouvées au niveau du relief intermédiaire de la cochlée tibiale et de la lèvre latérale de la trochlée du talus dans les jarrets et sur le relief sagittal du condyle dans les boulets. Des auteurs norvégiens estiment que les prévalences respectives de ces lésions parmi les Trotteurs nés en Norvège en

1988 sont d'environ 16% dans les boulets et 14% dans les jarrets (Grondahl, Dolvik 1993; Grøndahl, Engeland 1995), ce qui est relativement proche de la prévalence de 10,5% estimée par des auteurs suédois pour les lésions tibio-tarsiennes (Sandgren, Dalin, Carlsten 1993). Une vingtaine d'années plus tard, Lykkjen et coll. rapportent une prévalence augmentée des anomalies dans l'articulation tibio-tarsienne, avec une valeur de l'ordre de 19% chez les Trotteurs norvégiens (Lykkjen, Roed, Dolvik 2012). Ces résultats sont comparables avec ceux d'une étude danoise qui avait conclu à une prévalence de 12% des fragmentations du relief intermédiaire de la cochlée tibiale chez les Trotteurs (Schougaard, Falk Ronne, Phillipson 1990).

II).2.3. Prévalence chez les chevaux de sport

Van Grevenhof et coll. ont montré que seulement 30% des Demi-sang Hollandais (KWPN) étudiés étaient indemnes de lésions d'ostéochondrose (van Grevenhof, Ducro, et coll. 2009). 39% de leurs sujets présentaient des lésions aux sites de prédilection dans les articulations fémoro-patellaires, alors que 31% en présentaient dans les articulations tarso-crurales. La prévalence de lésions dorsales du relief sagittal des métacarpes et métatarses s'élève à 35% dans cette population.

Une étude italienne de 2003 se basant sur un échantillon représentatif de la population de chevaux Maremmano montre que 16,6% de ces chevaux présentent des fragments d'*osteocondrosis dissecans* dans les articulations des membres. Les sites les plus fréquemment concernés sont le relief intermédiaire de la cochlée tibiale ainsi que la lèvre latérale de la trochlée fémorale (Pieramati et coll. 2003).

Vander Heyden et coll. estiment la prévalence des lésions d'ostéochondrose à environ 39% en Wallonie, en se basant sur des radiographies effectuées sur 142 chevaux de sport de différentes races (Vander Heyden et coll. 2008). L'articulation tibio-tarsienne est la plus touchée (16,2% des chevaux), mais la lésion qu'ils retrouvent le plus fréquemment est située sur la lèvre médiale de la trochlée du talus, localisation où certaines anomalies sont parfois considérées comme des variations anatomiques par d'autres auteurs. Les articulations fémoro-patellaires présentent des lésions dans 14,8% des cas. Les articulations métacarpo-phalangiennes semblent moins souvent affectées que les métatarso-phalangiennes (Vander Heyden et coll. 2008).

Stock et Distl se sont intéressés aux lésions ostéo-articulaires les plus fréquentes chez les chevaux de sport Hanovriens, en se basant sur les clichés obtenus lors du dépistage radiographique précédant les ventes aux enchères. Cela leur a permis d'évaluer la prévalence

et la distribution des lésions dans des populations de grande taille, bien qu'il existe par conséquent un biais de présélection. La prévalence des fragments ostéochondraux dans les articulations des boulets (issus d'ostéochondrose ou d'autres mécanismes pathogéniques) est comprise entre 20 et 28% dans cette population. Les lésions d'ostéochondrose de l'articulation tibio-tarsienne sont moins fréquentes et sont retrouvées dans 9,1 à 9,6% des cas (Stock, Distl 2006a, 2007a, 2006b, 2007b, 2006c, 2008; Stock, Hamann, Distl 2005).

II).2.4. Chez les chevaux de trait

Différentes races de chevaux de trait, dont les Clydesdales, les Percherons, les Traits Belges, sont aussi sujettes à l'ostéochondrose. Les localisations les plus fréquentes semblent être le relief intermédiaire de la cochlée tibiale et la lèvre latérale de la trochlée fémorale (Riley et coll. 1998).

Une étude de Wittwer et coll. a permis de mettre en évidence des lésions d'ostéochondrose dans les boulets et les jarrets de chevaux *South German Coldblood* choisis aléatoirement. Les auteurs rapportent qu'environ 62% des sujets de tous âges présentaient des lésions radiographiques d'ostéochondrose. Des fragments ostéochondraux correspondant à la forme *dissecans* de l'affection ont été retrouvés chez 27% des individus (Wittwer et coll. 2006; Wittwer, Hamann, et coll. 2007). Les prévalences des lésions d'ostéochondrose étaient de l'ordre de 40% dans les boulets antérieurs et 30% dans les boulets postérieurs, avec environ un individu sur 4 possédant au moins un fragment ostéochondral dans un boulet. Il est intéressant de noter que malgré une prévalence élevée de lésions d'ostéochondrose dans l'articulation tarso-crurale (40,1%), un seul individu présentait un fragment d'*osteochondrosis dissecans* dans un jarret (soit 0,6% de la population). 46% des chevaux affectés étaient atteints d'anomalies dans plusieurs articulations. Dans cette étude, certaines localisations, actuellement considérées comme des sites préférentiels liés à l'ostéochondrose, ont été exclues de l'analyse statistique en raison de l'absence de consensus sur la nature des lésions. De plus, la recherche de celles-ci reposait sur des examens radiographiques, qui ne permettent pas détecter des lésions précoces et de sévérité limitée. Malgré cela, Wittwer et coll. ont mis en évidence des différences significatives d'âge et de genre dans les populations atteintes d'ostéochondrose. La prévalence est beaucoup plus importante chez les animaux âgés de plus de 10 mois, ce qui est compatible avec le délai d'apparition des signes radiographiques après le traumatisme initial (Wittwer et coll. 2006).

II).2.5. Bilan sur les différences de prévalence entre races

Les données de prévalence des lésions du complexe ostéochondrose sont rassemblées dans le **Tableau 3** en fonction de l'articulation touchée.

Tableau 3 : Prévalences de différentes lésions d'ostéochondrose en fonction de l'articulation

Articulation	Types de lésions	Prévalences (sources)		
		Trotteurs	Chevaux de selle (Warmblood)	Chevaux de trait (Coldblood)
MCP + MTP	OC	3-16% (a, b)	5,6-35% (c, d)	72,3-82,7% (e)
	OCD	4,2-16% (a, j)	20-28% (dont POF) (f)	29,8-38,5% (e)
TT	OC	10,5-19,3% (a, b, g, j, k)	16,2-31% (c, d)	61,5-68,7% (e)
	OCD	12% (i)	7-9,6% (f, h)	0,6% (e)
FP	OC	-	14,8-39% (c, d)	-
	OCD	-	4,2-5% (c, h)	-
FP : articulation fémoro-patellaire ; TT : articulation tibio-tarsienne ; MCP : articulation métacarpo-phalangienne ; MTP : articulation métatarso-phalangienne ; OC : lésions d'ostéochondrose, incluant fragments ; OCD : fragments (<i>osteocondrosis dissecans</i>) ; POF : fragments ostéochondraux palmaires et plantaires des boulets				
a : (Jørgensen et coll. 1997) ; b : (Lykkjen, Roed, Dolvik 2012) ; c : (Vander Heyden et coll. 2008) ; d : (van Grevenhof, Ducro, et coll. 2009) ; e : (Wittwer et coll. 2006) ; f : (Stock, Hamann, Distl 2005, 2006; Stock, Distl 2005, 2006c, 2006a, 2008) ; g : (Grondahl, Dolvik 1993) ; h : (Pieramati et coll. 2003) ; i : (Schougaard, Falk Ronne, Phillipson 1990) ; j : (Sandgren, Dalin, Carlsten 1993) ; k : (Baccarin et coll. 2012)				

Les variations des estimations de prévalence peuvent être dues à de nombreux éléments. Les résultats des différentes études sont difficilement comparables et généralisables, en raison de la diversité existant dans les protocoles mis en place dans ces travaux, par exemple au niveau de la taille des populations étudiées, ainsi que de leur structure et du mode d'échantillonnage choisi. Outre la susceptibilité plus importante de certaines races à développer des lésions d'ostéochondrose, les contraintes liées au rassemblement de données font que les populations étudiées sont généralement de taille limitée, ou qu'elles ont fait l'objet d'une sélection entraînant un biais dans les estimations de prévalence. Ces dernières reposent le plus souvent sur la lecture de clichés radiographiques qui ne constituent pas un examen sensible vis-à-vis des lésions précoces d'ostéochondrose, et dont l'interprétation peut être variable en fonction du lecteur, mais aussi des critères radiographiques choisis. Par exemple, la majorité des études portant sur l'ostéochondrose dans les articulations métacarpo-phalangiennes et métatarso-phalangiennes ne prennent en compte que les lésions dorsales du relief sagittal du métacarpe ou métatarse principal. Enfin, les protocoles mis en place diffèrent d'une étude à l'autre quant au nombre de clichés réalisés et à leurs incidences, ainsi qu'au niveau de l'âge des individus testés

II).3. Quelques mots sur les facteurs prédisposants

L'ostéochondrose est une affection multifactorielle, résultant de l'influence de facteurs environnementaux, parmi lesquels la nutrition, les apports en minéraux, l'exercice et les contraintes biomécaniques, et individuels comprenant notamment des paramètres de croissance et la conformation (van Weeren 2012). Certains de ces éléments pourraient être liés entre eux. L'influence de plusieurs de ceux-ci reste mal connue, malgré de nombreux travaux portant sur le sujet (Ytrehus, Carlson, Ekman 2007). Plusieurs études ne démontrent pas de prédisposition selon le genre (van Weeren, Oldruijtenborgh-Oosterbaan, Barneveld 1999; Vander Heyden et coll. 2008; Lepeule et coll. 2009), alors que d'autres concluent à des prévalences plus élevées chez les mâles ou les femelles (Wittwer et coll. 2006).

Parmi ces facteurs, il semble que les paramètres liés à la croissance jouent un rôle dans la prédisposition aux lésions d'ostéochondrose. Une étude de Van Weeren et coll. montre que le poids vif à la naissance n'a pas d'influence, mais que le gain moyen quotidien de poids au cours des premiers mois de vie du poulain est plus élevé chez les animaux présentant des lésions dans les grassets, bien que cette relation ne se retrouve pas pour les lésions des jarrets (van Weeren, Oldruijtenborgh-Oosterbaan, Barneveld 1999). Lepeule et coll. ont montré que la taille au garrot du jeune poulain (à un mois d'âge) avait une influence sur la présence de lésions dans les mois qui suivent (Lepeule et coll. 2009). La taille au garrot de l'adulte est aussi génétiquement corrélée à la prévalence des lésions ostéochondrales des jarrets et des boulets chez les chevaux Hanovriens (Stock, Hamann, Distl 2005, 2006; Stock, Distl 2006c).

Les résultats de plusieurs travaux suggèrent que le métabolisme énergétique au cours de la croissance pourrait être impliqué. De plus, le rôle des concentrations de certaines hormones (insuline, hormones thyroïdiennes) a été mis en cause, de même que les apports en cuivre qui auraient un effet sur les mécanismes de cicatrisation du cartilage (van Weeren 2006). Des paramètres de conduite d'élevage comme la région, le mois de naissance (après mai) ou l'âge de la mère constitueraient aussi des facteurs de risque vis-à-vis de l'ostéochondrose (Stock, Hamann, Distl 2006; Lepeule et coll. 2009), bien que cela ne soit pas démontré par tous les travaux (Sandgren, Dalin, Carlsten 1993).

La restriction du poulain au box dans sa première année de vie, même avec des sorties au paddock, ou *a contrario* l'accès à un pâturage trop grand et trop accidenté, sont liés à un risque plus élevé de développer des lésions d'ostéochondrose, ce qui illustre l'importance d'un exercice régulier qui permettrait un développement optimal du tissu cartilagineux (Vander Heyden et coll. 2012; Lepeule et coll. 2009). Le rôle des traumatismes aigus est mal

compris. Il se peut qu'ils soient à l'origine des lésions initiales d'ostéochondrose. Il n'est pas exclu qu'un tel évènement puisse conduire à l'aggravation de lésions préexistantes (détachement de fragments,...) (Ytrehus, Carlson, Ekman 2007).

Toutes les articulations peuvent être le siège de lésions d'ostéochondrose, et au sein de chaque articulation, celles-ci sont localisées à des sites de prédilection qui correspondent aux zones où des contraintes biomécaniques particulières s'exercent. Le rôle de la génétique, bien que complexe et encore mal compris, a initialement été mis en évidence dans les années 1980 lorsque des études ont prouvé que l'affection était plus fréquente dans certaines lignées. Des étalons affectés peuvent toutefois engendrer des produits sains, et réciproquement. Un déterminisme polygénique est probablement à l'origine de cette affection, dans la mesure où les lésions, décelables tardivement, sont la résultante d'un phénomène pathologique initial et des processus de cicatrisation qui ont suivi (Ytrehus, Carlson, Ekman 2007; van Weeren 2012; van Weeren, Jeffcott 2013).

III). Paramètres génétiques de l'ostéochondrose : estimations et implications

Les études s'intéressant au caractère héréditaire de l'ostéochondrose ont permis de mettre en évidence des différences d'incidence de certaines lésions en fonction de la lignée paternelle (Schougaard, Falk Ronne, Phillipson 1990; Philipsson et coll. 1993; Stock, Hamann, Distl 2006; van Grevenhof, Ducro, et coll. 2009).

III).1. Valeurs d'héritabilité

III).1.1. Héritabilité globale de l'affection

Certains auteurs ont utilisé une approche consistant à prendre en compte toutes les lésions d'ostéochondrose détectées pour calculer la prévalence et l'héritabilité globales de l'entité « ostéochondrose ». Teyssède et coll. aboutissent ainsi à une héritabilité globale de 0,32 ($\pm 0,14$) chez les Trotteurs lorsque sont considérées toutes les articulations situées distalement aux carpes et aux grassetts (Teyssède et coll. 2011). Van Grevenhof et coll. obtiennent une valeur similaire ($0,23 \pm 0,09$) en étudiant les lésions d'ostéochondrose des boulets, des jarrets et des grassetts chez des *yearlings* KWPN (van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009). Wittwer et coll. ont obtenu une héritabilité de l'affection de 0,17 ($\pm 0,19$) chez les *South German Coldblood Horses* en considérant uniquement les lésions situées à des sites

préférentiels dans les articulations des boulets et des jarrets (Wittwer, Hamann, et coll. 2007). Le faible nombre de chevaux dans leur étude est à l'origine d'écart-types relativement importants.

En se basant sur des clichés radiographiques des grassets, des jarrets, des boulets, Pieramati et coll. estiment que l'héritabilité de la forme « *dissecans* » est comprise entre 0,09 et 0,14 chez les chevaux de selle Maremmano (Pieramati et coll. 2003), alors que Van Grevenhof et coll. l'évaluent à $0,22 \pm 0,09$ au sein de leur échantillon de KWPN (van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009).

Ces héritabilités modérées mais différentes de zéro confirment l'influence de facteurs génétiques dans le développement de lésions d'ostéochondrose.

III).1.2. Héritabilités en fonction de l'articulation touchée

L'ostéochondrose étant de plus en plus considérée non pas comme une affection systémique mais comme résultant de l'influence de facteurs locaux propres à chaque articulation, il est intéressant d'en estimer l'héritabilité pour chaque articulation.

Dans leur étude de 2013, Ricard et coll. présentent des valeurs d'héritabilité modérées, mais statistiquement différentes de zéro, pour les lésions ostéo-articulaires des boulets postérieurs ($h^2=0,29$), des jarrets ($h^2=0,19$) et des carpes ($h^2=0,23$) chez les jeunes Trotteurs Français (Ricard et coll. 2013). Les résultats obtenus pour les autres articulations n'étaient pas significativement différents de zéro. Ces valeurs incluent les différentes affections ostéo-articulaires juvéniles, dont l'ostéochondrose. Les auteurs rapportent des variations des résultats en fonction des groupes de chevaux étudiés et des méthodes de notation des lésions (Ricard et coll. 2013).

Le tableau ci-après (**Tableau 4**) reprend la majorité des valeurs d'héritabilités publiées en ce qui concerne les lésions d'ostéochondrose des différentes articulations des membres des chevaux.

Tableau 4 : Estimations d'héritabilités h^2 des lésions associées à l'ostéochondrose en fonction de l'articulation touchée et de la race

Articulation	Type de lésion	Héritabilité h^2	Race	Références
FP	OC	0,05	KWPN	(van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009)
TT	OC	0,36	KWPN	(van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009)
		0,24-0,52	Trotteurs	(Grondahl, Dolvik 1993; Philipsson et coll. 1993; Teyssèdre et coll. 2011; Lykkjen et coll. 2013)
		0,04	SGC	(Wittwer, Hamann, et coll. 2007)
	OCD	0,17-0,37	Hanovriens	(Stock, Hamann, Distl 2005; Stock, Distl 2006b, 2006c, 2006a, 2007a, 2007b, 2008)
		0,26	KWPN	(van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009)
		0,26	Trotteurs	(Schougaard, Falk Ronne, Phillipson 1990)
MCP + MTP	OC	0,14	KWPN	(van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009)
		0,16	SGC	(Wittwer, Hamann, et coll. 2007)
		0,27	TF	(Teyssèdre et coll. 2011)
	OCD	0,08	SGC	(Wittwer, Hamann, et coll. 2007)
		0,06	KWPN	(van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009)

FP : articulation fémoro-patellaire ; TT : articulation tibio-tarsienne ; MCP : articulation métacarpo-phalangienne ; MTP : articulation métatarso-phalangienne ;
 OC : lésions d'ostéochondrose, incluant fragments ; OCD : fragments (*osteochondrosis dissecans*)
 KWPN : Demi-sang Hollandais ; SGC : *South German Coldblood* ; TF : Trotteur Français

Que ce soit chez les Trotteurs ou chez les chevaux de sport, il semble que les lésions d'ostéochondrose retrouvées dans l'articulation tibio-tarsienne soient celles qui possèdent les plus fortes héritabilités. Les valeurs obtenues dans différentes études sont modérées à fortes (0,24 à 0,52) et confirment donc le rôle non négligeable du patrimoine génétique dans le développement des lésions dans ces races (Schougaard, Falk Ronne, Phillipson 1990; Grondahl, Dolvik 1993; van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009; Teyssèdre et coll. 2011; Lykkjen et coll. 2013). Lykkjen et coll. ont remarqué que les *Standardbred Trotters* et les Trotteurs Français présentent une susceptibilité équivalente vis-à-vis de ces lésions (Lykkjen et coll. 2013). La seule étude portant sur les paramètres génétiques concernant l'ostéochondrose chez les chevaux de trait rapporte en revanche une valeur quasi-nulle d'héritabilité des lésions tibio-tarsiennes (Wittwer, Hamann, et coll. 2007).

Les différents travaux publiés par Stock et Distl font état d'héritabilités modérées, comprises entre 0,17 et 0,37, en ce qui concerne les lésions d'*osteochondrosis dissecans* de l'articulation tarso-crutale chez les Hanovriens, ce qui est comparable aux valeurs trouvées chez d'autres chevaux de sport et chez les Trotteurs (Schougaard, Falk Ronne, Phillipson 1990; van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009). Ces auteurs rapportent aussi des valeurs de l'ordre de 0,12 à 0,19 pour la présence de fragments ostéochondraux dans les boulets, quelle que soit l'origine de ces fragments (ostéochondrose ou traumatisme) (Stock, Hamann, Distl

2005; Stock, Distl 2006a, 2006b, 2006c, 2007a, 2007b, 2008). Ces héritabilités semblent plus faibles lorsque sont pris en compte uniquement les fragments situés en face dorsale du boulet, dont l'origine liée à l'ostéochondrose est plus communément admise (Wittwer, Hamann, et coll. 2007; van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009).

Les estimations d'héritabilités des lésions d'ostéochondrose des articulations fémoro-patellaires sont faibles, en général inférieures à 0,1 (van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009; Jönsson et coll. 2011; Distl 2013a). L'influence de facteurs génétiques dans l'apparition de ces lésions semble donc limitée. Comme elles sont plus souvent à l'origine de boiteries, il apparaît toutefois intéressant d'étudier les possibilités de sélection contre ces lésions.

Jönsson et coll. ont montré qu'il était possible d'évaluer l'héritabilité des lésions d'ostéochondrose à partir de données issues de clientèles de cliniques vétérinaires plutôt que d'échantillons aléatoires de populations. Les héritabilités qu'ils déterminent pour l'ostéochondrose dans les grassets ($h^2=0,09$), dans les jarrets ($h^2=0,32$) ou concernant les lésions dorsales dans les boulets ($h^2=0,32$) sont en accord avec les autres résultats publiés (Jönsson et coll. 2011).

III).1.3. Limite des estimations d'héritabilité

Les héritabilités publiées dans la littérature scientifique concernant les lésions d'ostéochondrose sont variables d'une étude à l'autre (Distl 2013a). Il n'est pas exclu que la propension à développer ces lésions soit soumise à des déterminismes qui diffèrent entre les races de chevaux. De plus, les valeurs d'héritabilité concernant l'ostéochondrose semblent dépendre de l'articulation étudiée, ce qui pourrait être lié aux différences des contraintes biomécaniques exercées et à la réponse de chaque articulation vis-à-vis de celles-ci.

De nombreux autres éléments peuvent expliquer ces importantes différences. En premier lieu, le modèle statistique choisi pour aboutir à une estimation de l'héritabilité a une influence non négligeable sur les résultats obtenus (Stock, Distl 2006a). Certaines études manquent de puissance statistique en raison de la structure des données et de la taille insuffisante des groupes de sujets (Distl 2013a). De plus, la disparité des incidences radiographiques, la difficulté de caractériser précisément les lésions et le manque de connaissance quant aux mécanismes pathogéniques de l'ostéochondrose sont à l'origine de critères d'inclusion propres à chaque étude (Stock, Distl 2006a; van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009). Bon nombre de travaux se basent sur des radiographies issues d'examen standardisés lors de ventes aux enchères, mais les chevaux participant à ces ventes étant souvent présélectionnés, cela implique un défaut de représentativité par rapport à la

population générale (Stock, Distl 2006a, 2007a, 2006b, 2007b, 2006c, 2008). Le caractère dynamique de l'évolution des lésions ostéochondrales des jeunes chevaux dans le temps rend difficile l'estimation de paramètres comme la prévalence ou l'héritabilité à partir de clichés radiographiques ponctuels, d'autant que la sensibilité de cet examen ne permet pas de détecter toutes les anomalies.

III).2. Corrélations génétiques entre les différentes lésions

Les corrélations génétiques entre les lésions situées dans des articulations différentes sont en général faibles, suggérant que la susceptibilité aux lésions d'ostéochondrose serait fonction de l'articulation concernée, voire du site atteint au sein de celle-ci et justifiant un traitement statistique indépendant de ces articulations dans les études (Stock, Hamann, Distl 2005; Lykkjen, Roed, Dolvik 2012; van Weeren, Denoix 2013). Ce fait est compatible avec les données génomiques rassemblées depuis quelques années. En outre, Van Grevenhof et coll. rapportent une corrélation génétique fortement positive (0,80) entre la présence de contours osseux modifiés et l'existence de fragments détachés, confirmant un probable origine commune des formes *manifesta* et *dissecans* (van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009).

Cependant, et malgré des écarts-types importants perturbant leur interprétation, Wittwer et coll. aboutissent à des corrélations génétiques positives entre les lésions d'ostéochondrose des boulets et des jarrets, suggérant que celles-ci peuvent avoir une origine génétique en partie commune chez les *South German Coldblood Horses* (Wittwer, Hamann, et coll. 2007). Van Grevenhof et coll. trouvent quant à eux des corrélations génétiques modérées entre les lésions d'ostéochondrose des articulations tarso-crurales et fémoro-patellaires, alors que celles vis-à-vis des lésions des boulets sont faibles (van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009).

Les études de Stock et Distl chez les Hanovriens concluent en revanche à des corrélations génétiques négatives entre la présence de fragments ostéochondraux dans les boulets et dans les jarrets (Stock, Hamann, Distl 2005; Stock, Distl 2006a, 2007a). Ces derniers résultats suggèrent que la sélection pour diminuer la prévalence des fragments dans les boulets serait susceptible d'entraîner une augmentation de celle des fragments tibio-tarsiens, et réciproquement. Il est donc nécessaire de prendre en compte les différentes articulations dans un éventuel schéma de sélection. Cependant, les corrélations génétiques additives négatives obtenues par Stock et Distl pourraient être en partie faussées par le fait que les fragments palmaires et plantaires des boulets n'ont pas été distingués des fragments

résultant d'ostéochondrose *stricto sensu*. Wittwer et coll. rapportent par exemple une corrélation génétique négative entre ces fragments palmaires et plantaires et les lésions d'ostéochondrose des jarrets chez les chevaux *South German Coldblood* (Wittwer, Hamann, et coll. 2007).

IV). Apports de la génomique

IV).1. QTL associés à l'ostéochondrose et à sa forme « dissecans »

IV).1.1. Principaux QTL

Plusieurs études ayant pour objectif de déterminer les régions du génome équin potentiellement associées à la présence de lésions d'ostéochondrose ont été publiées depuis 2007.

➤ *QTL mis en évidence grâce à l'analyse de liaison génétique*

En utilisant la méthode dite d'analyse de liaison génétique, Wittwer et coll. ont détecté des régions du génome associées à diverses manifestations d'ostéochondrose chez les chevaux de trait *South German Coldblood* sur 13 chromosomes différents (ECA 1, 5, 13, 15, 16, 17, 18, 22, 23, 25, 27, 28, 31). Parmi celles-ci, les deux QTL les plus significatifs sont situés sur le chromosome ECA 18 pour les lésions d'OCD du boulet et sur le chromosome ECA 23 pour l'ostéochondrose des boulets et des jarrets (Wittwer, Löhring, et coll. 2007).

Dierks et coll. ont, grâce à cette méthode, recherché des QTL associés à l'ostéochondrose en génotypant 104 chevaux Hanovriens apparentés (Dierks et coll. 2007). Leurs travaux ont mis en évidence l'existence de régions du génome significativement associées à la présence de différentes lésions d'ostéochondrose sur 8 chromosomes dans cette race (ECA 2, 3, 4, 5, 15, 16, 19 et 21) (Dierks et coll. 2007). Une autre région chromosomique d'intérêt a été détectée par la suite sur le chromosome ECA 18 par la même équipe (Lampe et coll. 2009). Parmi ces régions, deux QTL sont associés à la fois aux lésions d'ostéochondrose et d'OCD dans les boulets et les jarrets : ils sont situés sur les chromosomes ECA 2 et ECA 16. Les QTL les plus significatifs mis en évidence par Dierks et coll. chez les Hanovriens sont situés sur les chromosomes ECA2 et ECA 4 pour les lésions d'ostéochondrose des boulets et de jarrets, sur le chromosome ECA 2 pour celles des boulets uniquement. Les chromosomes ECA 2 et ECA5 portent deux QTL associés à la présence de fragments d'OCD dans les

boulets, alors qu'il en existe un lié aux fragments de l'articulation tibio-tarsienne sur le chromosome ECA 16 (Dierks et coll. 2007).

➤ *QTL détectés par étude d'association pangénomique*

En 2010, une équipe norvégienne a mis en œuvre une étude d'association pangénomique dans le but de déterminer la localisation de QTL liés à la fragmentation ostéochondrale du relief intermédiaire de la cochlée tibiale chez le *Standardbred Trotter*. Ils ont montré que sept SNP étaient modérément associés aux lésions d'OCD de ce relief, définissant ainsi quatre QTL situés sur les chromosomes ECA 5, 10, 27 et 28 (Lykkjen et coll. 2010).

Bien qu'ayant localisé plusieurs QTL influant sur l'existence de lésions dans les jarrets et les boulets de Trotteurs Français (ECA 3, 13, 14 et 15), Teyssède et coll. n'ont pas pu mettre en évidence de QTL communs à ces deux articulations, ce qui est cohérent avec un déterminisme génétique indépendant des lésions les affectant. Les auteurs estiment que le QTL qu'ils ont identifié sur le chromosome ECA 3 (autour de 105,5Mb) pour l'ostéochondrose du jarret expliquerait environ 7% de la variance phénotypique du caractère (Teyssède et coll. 2011).

L'équipe de Corbin n'a pu retrouver dans la race Pur-sang qu'un seul QTL pour l'OCD, localisé sur le chromosome ECA 3 à proximité d'un marqueur SNP dont l'allèle était significativement associé à la présence ou l'absence de fragments chez les sujets. Le QTL situé à ce *locus* expliquerait environ 5% de la variance phénotypique du caractère d'après les auteurs (Corbin et coll. 2011). Contrairement aux autres études d'association pangénomique qui portent essentiellement sur les lésions des jarrets et des boulets, celle-ci comprend parmi ses sujets une proportion non négligeable de chevaux souffrant d'*osteocondrosis dissecans* dans les grassets (29,6%) et les articulations scapulo-humérales (0,6%).

Une quatrième étude d'association pangénomique, visant à préciser l'origine génétique des fragments d'OCD dans les articulations tarso-crurales de chevaux de sport néerlandais (KWPN), a été publiée en 2013 par Orr et coll. (Orr et coll. 2013). Les auteurs ont trouvé des SNP dont les allèles étaient significativement liés à ces lésions sur cinq chromosomes différents : ECA 3, 10, 16, 21 et 31. Les régions chromosomiques les plus fortement associées aux lésions sont situées entre 105,1 et 105,8Mb sur ECA 3 et entre 48,2 et 48,4Mb sur ECA 10. Le QTL situé sur ECA 3 semble correspondre à celui mis en évidence par Teyssède et coll. chez les Trotteurs français (Teyssède et coll. 2011; Orr et coll. 2013). En revanche, les autres SNP statistiquement significatifs ne sont pas les mêmes que ceux trouvés par Lykkjen

et coll. chez les Trotteurs ni par Corbin et coll. chez les Pur-sang (Lykkjen et coll. 2010; Corbin et coll. 2011). De plus, le potentiel QTL situé sur le chromosome ECA 10 semble indépendant des *loci* trouvés par les études précédentes (Orr et coll. 2013).

➤ *Bilan sur les QTL potentiels et leurs localisations*

Ainsi, les travaux par analyse de liaison génétique ou étude d'association pangénomique ont permis de mettre en évidence des régions chromosomiques ayant potentiellement une influence sur la pathogénie des lésions d'ostéochondrose. La liste des chromosomes équins portant un ou plusieurs de ces QTL putatifs publiés est fournie dans le **Tableau 5**. La localisation de ces QTL sur le génome équin est précisée en **Annexe B**.

Tableau 5 : Liste des chromosomes portant un ou des QTL potentiels associés aux lésions d'ostéochondrose (QTL publiés)

Chromosome	Articulations	Races	Références
ECA 1	MCP/MTP	SGC	(Wittwer, Löhring, et coll. 2007)
ECA 2	TT, MCP/MTP	Han	(Dierks et coll. 2007)
ECA 3	FP, TT, MCP/MTP	PS, Han, KWPN, TF	(Dierks et coll. 2007; Teyssède et coll. 2011; Corbin et coll. 2011; Orr et coll. 2013)
ECA 4	TT, MCP/MTP	Han, SGC	(Dierks et coll. 2007; Wittwer et coll. 2008)
ECA 5	TT, MCP/MTP	Han, STB, SGC	(Dierks et coll. 2007; Wittwer, Löhring, et coll. 2007; Lampe, Dierks, Distl 2009a; Lykkjen et coll. 2010)
ECA 10	TT	STB, KWPN	(Lykkjen et coll. 2010; Orr et coll. 2013)
ECA 13	MCP/MTP	TF, SGC	(Wittwer, Löhring, et coll. 2007; Teyssède et coll. 2011)
ECA 14	TT	TF	(Teyssède et coll. 2011)
ECA 15	TT, MCP/MTP	Han, TF, SGC	(Dierks et coll. 2007; Wittwer, Löhring, et coll. 2007; Teyssède et coll. 2011)
ECA 16	TT, MCP/MTP	Han, KWPN, SGC	(Dierks et coll. 2007; Wittwer, Löhring, et coll. 2007; Lampe, Dierks, Distl 2009b; Orr et coll. 2013)
ECA 17	MCP/MTP	SGC	(Wittwer, Löhring, et coll. 2007)
ECA 18	TT, MCP/MTP	Han, SGC	(Lampe et coll. 2009; Wittwer, Löhring, et coll. 2007; Wittwer, Hamann, Distl 2009)
ECA 19	TT, MCP/MTP	Han	(Dierks et coll. 2007)
ECA 21	TT	Han, KWPN	(Dierks et coll. 2007; Orr et coll. 2013)
ECA 22	TT, MCP/MTP	SGC	(Wittwer, Löhring, et coll. 2007)
ECA 23	TT, MCP/MTP	SGC	(Wittwer, Löhring, et coll. 2007)
ECA 25	TT, MCP/MTP	SGC	(Wittwer, Löhring, et coll. 2007)
ECA 27	TT, MCP/MTP	STB, SGC	(Wittwer, Löhring, et coll. 2007; Lykkjen et coll. 2010)
ECA 28	TT, MCP/MTP	STB, SGC	(Wittwer, Löhring, et coll. 2007; Lykkjen et coll. 2010)
ECA 31	TT	KWPN, SGC	(Wittwer, Löhring, et coll. 2007; Orr et coll. 2013)

ECA : chromosome équin autosome
 FP : articulation fémoro-patellaire ; TT : articulation tibio-tarsienne ; MCP : articulation métacarpo-phalangienne ; MTP : articulation métatarso-phalangienne ;
 KWPN : Demi-sang Hollandais ; SGC : South German Coldblood ; TF : Trotteur Français ; Han : Hanovrien ; PS : Pur-sang ; STB : Standardbred Trotter

Les localisations des QTL lors d'une recherche sur l'ensemble du génome sont souvent relativement imprécises. L'utilisation de cartes de marqueurs plus denses et plus régulièrement répartis sur les *loci* intéressants, obtenues après séquençage du génome équin, augmente la sensibilité de détection des QTL (Lampe et coll. 2009; Dierks et coll. 2010), et permet grâce à des travaux plus ciblés de confirmer l'existence et la localisation de ceux précédemment découverts. Des études de ce type ont été menées chez les Hanovriens pour approfondir l'étude des QTL mis en évidence sur les chromosomes ECA 2 (Dierks et coll. 2010), ECA 5 (Lampe, Dierks, Distl 2009a) et ECA 16 (Lampe, Dierks, Distl 2009b). Les

résultats que les auteurs ont obtenus concernant la localisation des QTL sont donnés dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Localisation des QTL pour différentes formes d'ostéochondrose sur les chromosomes ECA 2, 5 et 16 chez les chevaux Hanovriens

Articulations	Type de lésion	ECA 2 (Dierks et coll. 2010)	ECA 5 (Lampe, Dierks, Distl 2009a)	ECA 16 (Lampe, Dierks, Distl 2009b)
TT + MCP + MTP	Ostéochondrose	20,08-30,94Mb	-	14,38Mb
	Fragments (<i>osteocondrosis dissecans</i>)	26,89-29,47Mb	-	12,10-24,26Mb
TT	Ostéochondrose	26,89-33,05Mb	-	33,36-36,67Mb 38,43-43,40Mb
	Fragments (<i>osteocondrosis dissecans</i>)	-	-	6,55-6,63Mb 17,60-45,18Mb
MCP + MTP	Ostéochondrose	15,65-30,94Mb	79,65-89,31Mb	6,55-24,26Mb
	Fragments (<i>osteocondrosis dissecans</i>)	21,15-31,91Mb	76,69-92,77Mb	-
ECA : chromosome équin autosome ; Mb : mégabases				
TT : articulation tibio-tarsienne ; MCP : articulation métacarpo-phalangienne ; MTP : articulation métatarso-phalangienne				

Les travaux réalisés chez les Hanovriens montrent que plusieurs chromosomes portent à la fois des QTL pour les lésions d'ostéochondrose des boulets et des jarrets, dont les localisations se recouvrent en partie, ce qui suggère que le développement de l'affection dans les jarrets et les boulets est soumis à l'influence de plusieurs gènes communs (Dierks et coll. 2007, 2010). D'autre part, certains QTL sont spécifiquement associés aux lésions des boulets (sur ECA 3) ou des jarrets (sur ECA 15 et 21) : il se peut que des facteurs génétiques propres à chaque articulation interviennent dans la prédisposition aux lésions d'ostéochondrose (Dierks et coll. 2007; Lampe, Dierks, Distl 2009b). Des résultats similaires sont en faveur de cette hypothèse chez les *South German Coldblood* (Wittwer, Löhring, et coll. 2007). Ces données sont cohérentes avec les corrélations génétiques non nulles mais de valeurs variables calculées dans d'autres études.

IV).1.2. Remarques sur les localisations des QTL

La majorité des localisations de QTL concernant l'ostéochondrose chez le cheval est issue d'études portant sur une seule race et sur un nombre limité d'individus, d'où la nécessité d'une validation des QTL détectés dans d'autres circonstances.

Les distributions variables des QTL sur le génome en fonction de l'articulation étudiée suggèrent que le déterminisme de l'ostéochondrose est soumis au moins en partie à certains gènes qui sont propres à l'articulation (Wittwer, Löhring, et coll. 2007). Les QTL identifiés diffèrent en général entre plusieurs races de chevaux, suggérant des mécanismes génétiques variables d'une race à l'autre intervenant dans la pathogénie des lésions d'ostéochondrose. Cependant, certains se retrouvent entre races : quatre d'entre eux, situés sur les chromosomes ECA 4, 5, 16 et 18 sont par exemple communs au cheval Hanovrien et au *South German Coldblood Horse* (Distl 2013a). En revanche, Corbin et coll. n'ont retrouvé des SNP significativement associés aux lésions d'OCD des Pur-sang que pour deux QTL (ECA 4 à 39,26Mb et ECA 18 à 36,4-38,74Mb) sur les 24 qu'ils avaient décidé d'étudier en raison de leurs rôles dans d'autres races de chevaux (Corbin et coll. 2011). Il se peut que certains QTL aient des pénétrances différentes en fonction des races et donc un influence plus ou moins importante sur l'apparition des lésions (Lykkjen et coll. 2010). Il est à noter qu'au sein même des QTL, il existe des marqueurs délimitant des zones plus circonscrites du génome qui semblent présenter une association statistique encore plus forte avec les lésions (Lampe, Dierks, Distl 2009b; Dierks et coll. 2007). L'étude des gènes candidats de ces régions chromosomiques pourrait permettre d'identifier un ou des gènes influant sur la pathogénie de l'ostéochondrose et des fragments qui en découlent.

La position des QTL influençant le développement des lésions d'ostéochondrose varie assez fortement selon la méthode utilisée (analyse de liaison génétique ou étude d'association pangénomique) (Dierks et coll. 2007). Les différences de détection et de localisation des QTL entre les études publiées pourraient s'expliquer par de nombreux faux-positifs en fonction du seuil de significativité choisi. Celui-ci influe en effet fortement sur le nombre de QTL qui sont détectés lors de ces études. De plus, plusieurs études manquent de puissance statistique en raison de populations trop réduites ou de leurs structures, ce qui participe à la localisation peu précise des QTL. Enfin, la définition du phénotype normal et des lésions recherchées influe aussi sur la mise en évidence de QTL (Lykkjen et coll. 2010; Distl 2013a). Il faudrait subdiviser les cas d'ostéochondrose en fonction de l'articulation atteinte, mais cela implique souvent une importante perte de puissance statistique et empêcherait la détection d'éventuels QTL (Corbin et coll. 2011).

Les études d'association pangénomique publiées à ce jour ne révèlent que peu de correspondances entre les régions chromosomiques associées aux diverses lésions du complexe « ostéochondrose ». Orr et coll. suggèrent que des travaux de plus grande envergure, basés sur des populations englobant plusieurs races de chevaux et réalisés en

collaboration entre différentes équipes permettraient d'étudier des populations de plus grande taille pour préciser l'origine génétique de l'ostéochondrose (Orr et coll. 2013). Il est ainsi possible qu'une partie des QTL détectés soient de faux positifs (Corbin et coll. 2011). Une étude plus approfondie avec des sets de marqueurs plus denses et mieux répartis est nécessaire pour la plupart des QTL déjà localisés afin de confirmer leur existence. L'étape suivante consiste à identifier des gènes candidats au sein de ces QTL, notamment à proximité des régions de ces derniers présentant les plus fortes associations avec les lésions, puis à rechercher dans ces gènes des polymorphismes associés à celles-ci (Wittwer, Löhring, et coll. 2007; Lampe, Dierks, Distl 2009b).

IV).2. Principaux gènes candidats proposés

De nombreux gènes candidats fonctionnels et positionnels ont été proposés par différents auteurs (Dierks et coll. 2007, 2010; Wittwer, Löhring, et coll. 2007; Wittwer et coll. 2008; Wittwer, Hamann, Distl 2009; Lampe et coll. 2009; Lampe, Dierks, Distl 2009a, 2009b; Lykkjen et coll. 2010). Lampe et coll. évoquent par exemple le gène *PTH2R*, situé à proximité du QTL qu'ils ont mis en évidence sur le chromosome ECA 18, comme un gène candidat positionnel et fonctionnel dont il faudrait déterminer l'influence sur l'ostéochondrose (Lampe et coll. 2009). En effet, ce gène code pour un récepteur à l'hormone parathyroïdienne qui a un rôle important dans le métabolisme osseux. Cependant, il n'y a encore que peu de données apportant des preuves de l'implication des protéines codées par tous ces gènes dans la pathogénie de l'ostéochondrose.

Après avoir précisé la localisation des QTL associés au complexe « ostéochondrose » sur le chromosome ECA 2, l'équipe de Dierks a proposé plusieurs gènes candidats. Le plus intéressant semble être le gène *NCDN* codant pour la neurochondrine, dans la mesure où l'on trouve au sein même de sa séquence un SNP significativement associé à la présence des différentes lésions (Dierks et coll. 2010). Le rôle de cette protéine dans la pathogénie de l'affection n'est pas encore déterminé.

Wittwer et coll. se sont intéressés à 6 gènes candidats fonctionnels et positionnels vis-à-vis des lésions dorsales d'*osteocondrosis dissecans* dans les boulets de chevaux de trait *South German Coldblood* (Wittwer et coll. 2008). Parmi ces gènes situés sur le chromosome ECA 4 à proximité d'un QTL préalablement identifié, plusieurs SNP situés à environ 72,2cM sur le gène *AOAH* se sont révélés significativement associés à l'expression des lésions. Une relation entre ces dernières et les allèles d'un des SNP (AJ543065:g.703A>G) a même été

mise en évidence : les individus homozygotes G/G présentant un risque relatif 2,71 à 3,67 fois plus élevé que les hétérozygotes A/G ou les homozygotes A/A. Les auteurs concluent que ce SNP pourrait servir de marqueur pour le dépistage de l'OCD des boulets chez les *South German Coldblood Horses*. Le gène *AOAH* code pour une lipase hydrolysant spécifiquement certaines régions d'endotoxines bactériennes. Son rôle dans la pathogénèse des lésions d'OCD n'a pas encore été élucidé et reste à confirmer (Wittwer et coll. 2008).

La même équipe a montré que deux SNP (AJ885515:g.159A>G et AJ88551:g.445T>C) liés au gène candidat *XIRP2* sont significativement associés à la présence des lésions d'ostéochondrose dans les boulets et les jarrets des chevaux *South German Coldblood*. Ils en concluent qu'une mutation de ce gène pourrait prédisposer à l'ostéochondrose dans cette race, avec un risque relatif évalué entre 1,33 et 2,38 (Wittwer, Hamann, Distl 2009).

IV).3. Etude de l'expression des gènes

De nombreuses études ont porté sur le métabolisme du cartilage lors d'ostéochondrose (van Weeren 2012; Distl 2013b). La régulation de l'expression de certains gènes est significativement différente au niveau des lésions précoces (Austbø et coll. 2010). Riddick et coll. ont, par exemple, démontré que les voies de maturation et d'ossification du cartilage sont localement perturbées (Riddick, Duesterdieck-Zellmer, Semevolos 2012). Cependant, ces différences de régulation des gènes et protéines sont complexes et encore trop mal comprises pour évaluer leurs rôles dans les processus lésionnels et cicatriciels aboutissant aux anomalies radiographiques. Il est notamment difficile de savoir si ces modifications participent à la lésion primaire ou résultent de la réponse de l'organisme à celle-ci (van Weeren 2012). L'approche protéomique pourrait néanmoins permettre de mieux comprendre la succession des mécanismes lors d'ostéochondrose et les modalités d'évolution des lésions (Chiaradia et coll. 2012).

V). Perspectives en termes de sélection

V).1. Lien avec conformation et performances

Les valeurs d'héritabilité publiées en ce qui concerne les lésions d'ostéochondrose suggèrent que la sélection permettrait de réduire la prévalence de l'affection, notamment au niveau des lésions des articulations tibio-tarsiennes car celles-ci présentent les plus importantes valeurs d'h². L'héritabilité des lésions des grassetts est en revanche faible, mais leur importance clinique fait qu'il reste nécessaire d'envisager les possibilités de sélection (van Grevenhof, Schurink, et coll. 2009).

Stock et Distl ont remarqué que les corrélations génétiques additives étaient pour la plupart proches de zéro, voire légèrement négatives entre les lésions d'ostéochondrose et les différents paramètres qu'ils ont pris en compte pour estimer les aptitudes sportives des chevaux Hanovriens (Stock, Distl 2007a, 2007b). Un schéma de sélection visant à diminuer la prévalence de l'ostéochondrose ne devrait donc pas porter atteinte au potentiel sportif des chevaux.

Des corrélations génétiques additives négatives existent entre la présence de fragments ostéochondraux dans les boulets et la conformation générale des membres (Stock, Distl 2006c, 2008): il est possible que certains types de conformation augmentent par des effets biomécaniques le risque de développer des lésions d'ostéochondrose, et que la sélection de chevaux avec de bons aplombs contribue à diminuer la prévalence de l'affection. Les mêmes auteurs rapportent aussi des corrélations génétiques additives positives entre la taille au garrot du cheval adulte et la présence de fragments ostéochondraux dans les boulets et les jarrets : la sélection de chevaux de grande taille contribuerait au maintien ou à l'augmentation des prévalences de ces lésions (Stock, Hamann, Distl 2005, 2006; Stock, Distl 2006c).

V).2. Simulations de programmes de sélection

Des simulations au sein de la population de chevaux Maremmano étudiée par Pieramati et coll. ont montré qu'il était théoriquement possible de réduire la prévalence globale de la forme *dissecans* de l'ostéochondrose de 16% à moins de 2% en 5 générations, en sélectionnant uniquement les individus sains (mâles et femelles) pour en faire des reproducteurs (Pieramati et coll. 2003). Les autres schémas de sélection testés dans cette étude sont moins efficaces.

Plusieurs stratégies de sélection ont aussi été envisagées par Stock et Distl au cours de leurs travaux sur les lésions ostéo-articulaires des chevaux Hanovriens. Les auteurs ont utilisé la méthode du BLUP (*Best Linear Unbiased Predictor*) pour estimer les valeurs génétiques additives des géniteurs présents dans leur population (Stock, Distl 2008). Les schémas de sélection se basant sur un seul critère radiographique (fragments ostéochondraux dans les boulets, les jarrets, éparvin ou lésions de l'os naviculaire des membres antérieurs) permettent de réduire très significativement la prévalence de la lésion en question au sein de la population, en excluant 42 à 49% des étalons de la reproduction. La prévalence des fragments ostéochondraux de l'articulation tibio-tarsienne chuterait par exemple de près de 57% en cas de sélection contre ce critère. Les effets d'une telle sélection sur les scores de performance et de conformation semblent négligeables, mais les prévalences des autres types de lésions radiographiques varient relativement peu. Un schéma sélectif qui prendrait en compte ces quatre catégories de lésions conduirait à exclure 48% des étalons de la reproduction et aboutirait à des diminutions de prévalence de 14 à 29% de ces lésions en une génération, sans porter atteinte aux aptitudes sportives et au modèle. Cependant, les simulations de Stock et Distl montrent que pour permettre des progrès simultanés en termes de modèle, de capacité sportive et de statut ostéo-articulaire, une sélection basée sur l'ensemble des critères radiographiques, sportifs et de conformation est nécessaire. Les diminutions des prévalences des fragments ostéochondraux et des autres affections seraient alors moins rapides (de 11 à 20% en une génération) (Stock, Distl 2008).

L'application de tels schémas de sélection est plus compliquée dans la réalité. Certains *stud-books* prennent en considération le statut ostéo-articulaire des étalons avant de les approuver pour la monte. C'est notamment le cas en Hollande depuis plus d'une vingtaine d'années, mais les résultats en terme de prévalence des lésions se sont avérés décevants. L'une des explications possibles est que le caractère dynamique de l'affection au cours du temps fait que des chevaux peuvent être sains à l'âge adulte après avoir eu des lésions qui ont régressé pendant leur première année. Pour renforcer la sélection, le *stud-book* du Demi-sang Hollandais (KWPN) délivre maintenant des approbations pour la monte aux étalons ayant un statut ostéo-articulaire satisfaisant. Ces approbations sont temporaires et peuvent être retirées si la descendance d'un étalon se trouve anormalement affectée par l'ostéochondrose (van Weeren 2012). L'essor des connaissances sur le génome du cheval pourrait à l'avenir permettre de combiner les informations issues du pedigree, du phénotype et du génotype des individus pour établir des schémas de sélection basés sur la génomique (Distl 2013a).

VI). Cas des fragments ostéochondraux palmaires et plantaires

L'étiologie des fragments ostéochondraux situés palmairement à l'articulation métacarpo-phalangienne ou plantairement à l'articulation métatarso-phalangienne a longtemps été l'objet de controverses. Ces fragments ont été inclus dans les analyses statistiques de certaines études portant sur l'ostéochondrose, alors qu'ils en ont été écartés dans d'autres. Il est de plus probable que la distinction n'ait pas toujours été faite entre les fragments péri-articulaires distaux aux os sésamoïdes, actuellement considérés comme dérivés de l'entité « ostéochondrose », et ceux localisés à l'insertion des ligaments sésamoïdiens qui résultent de phénomènes d'avulsion (Wittwer, Hamann, et coll. 2007). L'impact clinique de ces fragments est aussi sujet à débat.

La prévalence globale de ces fragments osseux palmaires et plantaires dans les boulets a été estimée à 11,8% en 1993 chez les trotteurs norvégiens (Grondahl, Dolvik 1993), puis à 23,1% en 2012 (Lykkjen, Roed, Dolvik 2012). Sandgren et coll. rapportent une prévalence de 21,5% chez les trotteurs de Suède (Sandgren, Dalin, Carlsten 1993). Les fragments sont en majorité situés plantairement aux articulations métatarso-phalangiennes, semblent le plus souvent localisés médialement et peuvent être présents de manière bilatérale (Sandgren, Dalin, Carlsten 1993; Lykkjen, Roed, Dolvik 2012).

Wittwer et coll. font état d'une héritabilité de 0,48 (\pm 0,28) pour l'ensemble des fragments palmaires et plantaires des boulets de *South German Coldblood Horses* (Wittwer, Hamann, et coll. 2007). Plusieurs études scandinaves rapportent des héritabilités variant entre 0,17 et 0,23 pour ces fragments chez différentes populations de Trotteurs (Grondahl, Dolvik 1993; Philipsson et coll. 1993; Lykkjen et coll. 2013). Lykkjen et coll. constatent de plus que les estimations de ce paramètre sont plus importantes lorsque les lésions sont définies plus spécifiquement, avec par exemple une héritabilité de 0,26 (\pm 0,13) quand seuls les fragments plantaires (boulets postérieurs) sont pris en compte, et de 0,32 (\pm 0,14) si l'on s'intéresse uniquement aux fragments plantaires médiaux des boulets postérieurs. Le déterminisme génétique est ainsi susceptible de varier en fonction de la localisation des fragments (Lykkjen et coll. 2013).

Leur étude semble aussi suggérer une corrélation entre les lésions du relief intermédiaire de la cochlée tibiale et ces fragments plantaires des boulets postérieurs (Lykkjen et coll. 2013). Des corrélations génétiques positives entre les fragments palmaires et plantaires et des lésions d'ostéochondrose dans d'autres articulations ont de plus été trouvées chez les chevaux de trait (Wittwer, Hamann, et coll. 2007).

Wittwer et coll. ont mis en évidence 6 régions du génome associées à la présence de fragments palmaires et plantaires chez les chevaux *South German Coldblood*. Parmi celles-ci, les QTL les plus intéressants sont situés sur les chromosomes ECA 1, ECA 4, ECA 8 et ECA 18 (Wittwer, Löhring, et coll. 2007).

En raison de ces données, certains auteurs évoquent la possibilité que les fragments palmaires et plantaires dans les boulets ne soient pas uniquement d'origine traumatique, et qu'ils fassent partie de l'entité ostéochondrose. Il faut cependant garder à l'esprit que les données issues des études présentées plus haut englobent tous types de fragments sans distinction précise de localisation, et peuvent donc être biaisées. En effet, actuellement, les fragments péri-articulaires sont considérés comme résultant d'ostéochondrose, alors que ce n'est pas le cas pour les fragments d'avulsion ligamentaire situés eux aussi en face palmaire ou plantaire des boulets.

PARTIE C : Autres affections héréditaires de l'appareil locomoteur du cheval

I). Rhabdomyolyse récidivante induite à l'effort

La rhabdomyolyse induite par l'exercice, en anglais « *exertional rhabdomyolysis* », est un syndrome se traduisant par des crampes et une nécrose musculaire provoquées par l'exercice. Il est connu depuis la première moitié du XX^e siècle chez de nombreuses races de chevaux, sous les noms de myosite, « coup de sang », « *Monday morning disease* », « *tying-up* », azoturie, rhabdomyolyse intermittente chronique ou encore myoglobulinurie paralytique (Beech 2000).

Plusieurs causes sont à l'origine d'épisodes de rhabdomyolyse lors de l'exercice. Ceux-ci peuvent avoir un caractère sporadique et sont alors liés à la nutrition, à un entraînement inadapté ou à des désordres électrolytiques lors d'efforts importants, par exemple chez les chevaux d'endurance. Des myosites induites par l'exercice ont été mises en évidence de manière récurrente chez certains individus dans plusieurs races. Leur étude a permis de comprendre que ce syndrome récidivant regroupait des affections différentes, dont certaines ont été décrites comme héréditaires, qui se manifestent par des signes cliniques assez similaires. La maladie de stockage des polysaccharides, abordée plus haut, est par exemple la cause la plus fréquente de myosite liée à l'exercice dans de nombreuses races, notamment chez les Quarter Horses et plusieurs races de chevaux lourds.

Chez les Pur-sang de course, une forme différente de rhabdomyolyse récidivante induite à l'exercice, nommée « *Recurrent Exertional Rhabdomyolysis* » (RER), constitue la maladie musculaire la plus retrouvée. Son origine héréditaire a été démontrée, et bien que les mécanismes précis soient encore inconnus, elle semble liée à une anomalie de régulation de la concentration intrasarcoplasmique en ions calcium Ca²⁺ (Lentz et coll. 2002).

I).1. Données d'épidémiologie

I).1.1. Prévalence de l'affection

La rhabdomyolyse récidivante à l'exercice est une affection décrite essentiellement chez les Pur-sang utilisés en courses sur le plat. On trouve au moins un cheval ayant souffert d'une rhabdomyolyse à l'effort dans 80% des écuries d'entraînement de chevaux de courses de galop du Royaume-Uni, où l'incidence annuelle était comprise entre 6 et 7,5% d'après une

étude de 2002. La récurrence est très fréquente et s'observe dans plus de 75% des cas (McGowan, Fordham, Christley 2002). En 2005, Upjohn et coll. évaluent l'incidence annuelle du syndrome entre 6,1% et 6,8% chez les chevaux entraînés pour les courses d'obstacles en Grande-Bretagne (Upjohn et coll. 2005).

Environ 5% des chevaux à l'entraînement aux Etats-Unis sont atteints (MacLeay, Sorum, et coll. 1999). Grâce à des données recueillies entre 2000 et 2003, Oki et coll. ont quant à eux estimé la prévalence autour de 7,7% dans la population des Pur-sang de course du Japon (Oki et coll. 2005).

I).1.2. Facteurs de risque chez les galopeurs

La plupart des études portant sur la rhabdomyolyse récurrente à l'exercice mettent en évidence des différences de prévalence en fonction du genre : les femelles sont plus souvent affectées que les mâles et les hongres (MacLeay, Valberg, et coll. 1999; MacLeay, Sorum, et coll. 1999; McGowan, Fordham, Christley 2002; Oki et coll. 2005; Upjohn et coll. 2005). Les données rassemblées par Oki et coll. sur les Pur-sang au Japon montrent que la prévalence est de l'ordre de 11% chez les jeunes juments, alors qu'elle est comprise entre 5,7 et 5,8% chez les hongres et les mâles (Oki et coll. 2005). Toutefois, les raisons précises de cette prévalence plus importante chez les juments restent mal comprises.

La proportion d'individus présentant des rhabdomyolyses lors de l'exercice est anormalement élevée parmi les jeunes chevaux de deux ans entraînés pour les courses de plat (MacLeay, Sorum, et coll. 1999; McGowan, Fordham, Christley 2002). Les animaux ayant un tempérament nerveux sont plus souvent atteints par l'affection. Il est possible que ces facteurs de risque soient liés : les jeunes chevaux de deux ans qui sont dans leur première année d'entraînement, particulièrement les pouliches, seraient plus nerveux et donc prédisposés aux rhabdomyolyses (MacLeay, Sorum, et coll. 1999; McGowan, Fordham, Christley 2002). Il n'a pas été mis en évidence d'association de l'affection avec l'âge ni le tempérament chez les chevaux de course d'obstacle, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que ceux-ci sont plus âgés lorsqu'ils débutent en compétition (Upjohn et coll. 2005).

I).1.3. Syndrome de rhabdomyolyse à l'exercice dans d'autres races de chevaux

➤ *Une affection similaire chez les Trotteurs*

Des différences d'expression de marqueurs génétiques sanguins existent entre les individus touchés par le syndrome de rhabdomyolyse à l'exercice et la population suédoise de

Standardbred, laissant suspecter une origine héréditaire et un déterminisme polygénique dans cette race (Collinder, Lindholm, Rasmuson 1997). L'incidence annuelle de ce syndrome a été évaluée à environ 6 % parmi les *Standardbred* à l'entraînement en Suède, avec des chevaux pouvant déclarer jusqu'à 20 épisodes par an. Les crises semblent toucher les animaux en bonne condition physique (Isgren et coll. 2010).

Des facteurs de risque identiques à ceux existant chez les Pur-sang sont identifiés chez les *Standardbred* : les femelles sont plus souvent atteintes, ainsi que les individus au tempérament nerveux. En revanche, il semble qu'un jeune âge ne constitue pas un facteur de risque dans cette race. Il faut toutefois noter que dans cette discipline, les chevaux commencent leur carrière plus tardivement, entre trois et quatre ans (Isgren et coll. 2010).

➤ *Rhabdomyolyse induite par l'exercice chez les chevaux de polo*

En 2002, un sondage réalisé par McGowan et coll. au sein de certaines écuries de poneys de polo des Etats-Unis et du Royaume-Uni a révélé des incidences annuelles respectives de 9% et 6,7% de la rhabdomyolyse à l'exercice dans ces pays. Les chevaux atteints présentent souvent un tempérament nerveux, mais aucun effet du genre ou de l'âge n'a pu être déterminé. Il est possible que l'affection en cause soit la même que chez les chevaux de course. Cependant, le taux de récurrence des épisodes était faible dans cette population, et la plupart n'ont pas été confirmés par la mesure des activités plasmatiques des enzymes musculaires. Il se pourrait donc que certains cas pris en compte dans le sondage correspondent à des rhabdomyolyses sporadiques (McGowan, Posner, Christley 2002).

I).2. Aspects cliniques et paracliniques de la rhabdomyolyse récidivante induite par l'exercice

I).2.1. Expression clinique de l'affection

La myosite récidivante à l'exercice se traduit chez les Pur-sang par des épisodes de myosite répétés (« coups de sang », « *tying-up* »). Le nombre d'épisodes annuels peut être supérieur à 10 chez certains individus (MacLeay, Sorum, et coll. 1999).

L'expression clinique est d'intensité très variable, allant de la simple raideur de la démarche à un refus de bouger, associés à des crampes musculaires. Il est probable que certains épisodes de rhabdomyolyse ne soient pas détectés cliniquement (Valberg et coll. 1993). Cette affection est parfois à l'origine d'une boiterie touchant alternativement plusieurs

membres (McGowan, Fordham, Christley 2002; Aleman 2008). Les groupes musculaires atteints, notamment les muscles dorsaux et glutéaux, peuvent enfler et se contracturer. Dans quelques cas, la crise est assez sévère pour entraîner un décubitus (McGowan, Fordham, Christley 2002; Upjohn et coll. 2005; Isgren et coll. 2010).

Des signes de douleur importante sont parfois observés. L'animal peut aussi manifester tachypnée, anxiété et sudation marquée. Une myoglobinurie est fréquente. (McGowan, Fordham, Christley 2002; Nollet, Deprez 2005; Aleman 2008; Isgren et coll. 2010).

MacLeay et coll. ont remarqué que la survenue d'un épisode de rhabdomyolyse à l'exercice chez les jeunes Pur-sang diminuait leur probabilité de courir dans la même année (MacLeay, Sorum, et coll. 1999). L'étude d'Isgren chez les Trotteurs suédois montre qu'en moyenne sept jours d'entraînement sont perdus après un épisode. Paradoxalement, ces travaux ont aussi mis en évidence des meilleures performances et des chances de victoire augmentées chez les individus affectés (Isgren et coll. 2010).

I).2.2. Facteurs déclenchants des épisodes

Les crises se produisent le plus souvent dans l'heure suivant une séance de travail chez les trotteurs (Isgren et coll. 2010).

L'exercice à la suite d'une période de repos de plus d'une journée peut constituer un facteur déclenchant chez les galopeurs comme chez les trotteurs (MacLeay, Valberg, et coll. 1999; MacLeay, Sorum, et coll. 1999; Upjohn et coll. 2005; Isgren et coll. 2010). La restriction du cheval à une vitesse submaximale au cours de l'effort semble aussi provoquer les épisodes (MacLeay, Sorum, et coll. 1999). De même que l'âge et le sexe, l'alimentation, en cas de ration riche en glucides non pariétaux, constitue un facteur de risque. Un animal qui présente une boiterie préalable est aussi plus susceptible de déclencher un épisode de rhabdomyolyse (MacLeay, Sorum, et coll. 1999; Upjohn et coll. 2005; Aleman 2008; Isgren et coll. 2010).

I).2.3. Examens complémentaires et diagnostic de laboratoire

Les activités plasmatiques des enzymes musculaires (CK et ASAT) peuvent être augmentées en raison de leur libération dans la circulation sanguine lors de lésions des myocytes : une prise de sang après l'exercice oriente le diagnostic lorsque l'activité de la créatine kinase musculaire dépasse 250% de la valeur avant exercice dans les 4 à 6 heures

suivant celui-ci (Valberg et coll. 1993; Nollet, Deprez 2005). La concentration sanguine en myoglobine augmente aussi au cours des épisodes (Valberg et coll. 1993).

L'examen histologique de biopsies des muscles striés squelettiques permet de mettre en évidence des lésions microscopiques, qui sont cependant peu caractéristiques de l'affection. On retrouve alors des noyaux centraux en quantité anormalement élevée au sein des fibres musculaires de type IIa et IIb matures (MacLeay, Valberg, et coll. 1999; Lentz et coll. 1999), ce qui constitue un signe non spécifique de régénération musculaire. Des plages de nécrose peuvent aussi être observées sur les prélèvements (Valberg et coll. 1993; Aleman 2008). Les concentrations musculaires en glycogène sont plus élevées chez les Trotteurs *Standardbred* atteints de rhabdomyolyse récurrente induite par l'exercice que chez les individus sains (Valberg, Häggendal, Lindholm 1993). Les prélèvements de tissu musculaire sont réalisés au sein des muscles épiauxiaux, fessiers ou semi-membraneux (Nollet, Deprez 2005; Aleman 2008).

En se basant sur ce qui existe dans d'autres espèces, un test *in vitro* de contraction du muscle strié squelettique en réponse à la caféine et à l'halothane a été développé pour mettre en évidence la susceptibilité à la rhabdomyolyse récidivante (Dranchak et coll. 2005). Un prélèvement de fibres musculaires entières (de tendon à tendon) et non abimées est cependant nécessaire : il se fait à partir d'une biopsie du muscle intercostal externe. Les contraintes de prélèvement, de conservation et de traitement de l'échantillon font que ce test n'est pas utilisable sur le terrain, malgré des valeurs de sensibilité et de spécificité prometteuses (respectivement 100% et 94%) (Dranchak et coll. 2005).

La différence de prévalence selon le genre qui apparait dans la plupart des études épidémiocliniques ne se retrouve pas au niveau tissulaire dans celle-ci, ce qui suggère que les facteurs tels que le tempérament des jeunes juments, souvent évoqués dans la littérature, ont un impact sur l'expression des signes cliniques (Dranchak et coll. 2005).

I).3. Eléments de physiopathogénie de la rhabdomyolyse récidivante à l'exercice

Contrairement aux premières hypothèses avancées, il semble que l'accumulation d'acide lactique au cours de l'effort ne soit pas la cause de la nécrose des fibres musculaires lors de rhabdomyolyse récurrente à l'exercice (Valberg, Häggendal, Lindholm 1993; MacLeay et coll. 2000).

L'existence de similitudes épidémiocliniques entre la rhabdomyolyse induite à l'effort chez les chevaux et l'hyperthermie maligne existant dans d'autres espèces a conduit

certaines à soupçonner un défaut de régulation des concentrations d'ions calcium Ca^{2+} dans les cellules musculaires (Lentz et coll. 1999, 2002). L'ion calcium est une pièce essentielle de la contraction des fibres musculaires. Stockés dans le réticulum sarcoplasmique, ces ions sont libérés dans le cytoplasme des cellules musculaires en réponse au potentiel d'action musculaire, grâce à la protéine RYR1 (récepteur à la ryanodine). Ils peuvent alors être utilisés par les myofibrilles, permettant la contraction de la cellule. Ils sont ensuite réintégrés dans le réticulum sarcoplasmique par une protéine servant de pompe grâce à l'énergie fournie par l'ATP, et la diminution de leur concentration cytoplasmique entraîne le relâchement des fibres musculaires (Barrey et coll. 2012).

L'étude *in vitro* de faisceaux intacts de fibres musculaires a révélé que les muscles striés des chevaux atteints de RER présentent une sensibilité plus importante à l'exposition au potassium, à la caféine ainsi qu'à l'halothane (Lentz et coll. 1999). De plus, la réponse des fibres musculaires est plus rapide dans ces cas-là.

Les résultats de Lentz et coll. suggèrent que ces anomalies sont héréditaires chez les Pur-sang, et montrent qu'elles sont liées à un défaut de la régulation de la concentration du calcium dans les cellules musculaires, qui interviendrait après la dépolarisation de la membrane sarcoplasmique lors du potentiel d'action. En effet, les potentiels de repos et les concentrations intrasarcoplasmiques en ions calcium au repos dans les myocytes des chevaux atteints de rhabdomyolyse récidivante sont comparables aux valeurs déterminées chez des animaux sains (Lentz et coll. 1999, 2002). De plus, des travaux portant sur l'éventuelle altération de la contractilité des cellules musculaires striées chez les chevaux affectés ont montré que l'appareil myofibrillaire de ces myocytes fonctionne normalement et ne présente pas de sensibilité augmentée vis-à-vis de l'ion calcium (Mlekoday et coll. 2001).

Le mécanisme exact de l'anomalie de régulation du calcium intracellulaire lors de la contraction du muscle est encore inconnu. L'exploration du fonctionnement des protéines RYR1 (récepteur à la ryanodine) et calcium ATPase permettant la sortie puis l'entrée des ions calcium dans le réticulum sarcoplasmique, respectivement impliquées dans l'hyperthermie maligne et la maladie de Brody chez l'être humain, n'a pas permis de mettre en évidence de différence entre chevaux affectés et individus témoins, ce qui rend improbable un rôle de ces protéines dans la physiopathogénie de la rhabdomyolyse récidivante à l'exercice (Ward et coll. 2000). Cependant, l'étude du transcriptome des muscles de Trotteurs Français a confirmé l'existence d'une perturbation de l'homéostasie du calcium intracellulaire chez les individus

atteints de rhabdomyolyse chronique à l'exercice, potentiellement associée à une altération du métabolisme énergétique des mitochondries (Barrey et coll. 2012).

I).4. Aspects génétiques de la rhabdomyolyse récidivante induite à l'exercice

I).4.1. Transmission

Peu de données sont pour le moment disponibles concernant l'aspect génétique de la RER. Les travaux de MacLeay et coll. en 1999, à partir de l'analyse des pedigrees de quatre familles de Pur-sang atteintes, suggèrent une transmission selon un mode de dominance, avec une expression variable (MacLeay, Valberg, et coll. 1999). Leurs résultats contiennent de plus des éléments en faveur d'un déterminisme autosomique de la maladie, c'est-à-dire indépendant des chromosomes sexuels, bien que deux tiers des chevaux de leur étude soient des pouliches. En se basant sur cette hypothèse de transmission autosomique dominante, MacLeay et coll. ont identifié dans les quatre lignées étudiées six étalons pouvant être à l'origine de l'affection. Selon ces données, l'apparition de la maladie dans la race Pur-sang serait antérieure à l'année 1930. Cependant, comme ces six étalons descendent tous d'un autre étalon Pur-sang, ces résultats ne permettent pas d'exclure totalement la possibilité d'une transmission récessive de la prédisposition génétique à la RER (MacLeay, Valberg, et coll. 1999).

Par la suite, les observations faites par l'équipe de Dranchak en 2005 lors du développement d'un test visant à étudier la contraction du tissu musculaire *in vitro* ont conduit à exclure un mode de transmission récessif. En effet, des individus cliniquement sains peuvent être obtenus par le croisement de chevaux atteints de rhabdomyolyse récidivante induite par l'exercice. D'autre part, cette étude montre que la transmission n'est pas liée au chromosome X, dans la mesure où des étalons atteints ont produit des individus mâles eux aussi atteints (Dranchak et coll. 2005). Les résultats de cette étude sont compatibles avec le mode de transmission autosomique dominante à expression variable décrit par MacLeay et coll. en 1999, bien que cela ne permette pas d'expliquer la prédisposition des juments vis-à-vis de l'affection.

I).4.2. Estimations d'héritabilité

L'héritabilité du syndrome de rhabdomyolyse à l'exercice a été estimée entre 0,41 et 0,47 dans une étude de 2005 s'intéressant à la population de Pur-sang courant au Japon (Oki et coll. 2005). Les estimations minimales rapportées dans cette étude sont comprises entre 0,16 et 0,18, et sont donc supérieures à 0, établissant ainsi le caractère héréditaire du syndrome. Selon les auteurs, les modèles les plus satisfaisants conduisent à des valeurs d'héritabilité comprises entre 0,42 et 0,43, ce qui est relativement élevé et signifie que les facteurs génétiques ont une influence importante sur le développement de rhabdomyolyse lors d'exercice (Oki et coll. 2005). Cependant, les critères d'inclusion des chevaux dans le groupe des individus affectés par le syndrome sont peu précisés, et le caractère récurrent ne semble pas avoir été pris en compte. Bien que la forme récidivante de rhabdomyolyse à l'exercice soit la plus décrite chez les Pur-sang de course, il se peut que les résultats exposés par Oki et coll. soient soumis à un biais dû à des épisodes sporadiques de rhabdomyolyse à l'exercice liés à des facteurs environnementaux (nutritionnels,...) plutôt qu'à un déterminisme génétique.

I).4.3. Exclusion de gènes candidats fonctionnels

Etant donné que des anomalies de la régulation des concentrations d'ion calcium dans le sarcoplasme ont été découvertes chez les chevaux souffrant de rhabdomyolyse récidivante, l'approche « gène candidat » a été utilisée pour tenter de déterminer le défaut génétique associé. L'équipe de Dranchak a ainsi génotypé des groupes de chevaux atteints et sains pour les gènes *RYR1* (codant pour le canal de libération du calcium par le réticulum sarcoplasmique), *ATP2A1* (codant pour un canal à calcium ATPase permettant la réabsorption du calcium dans le réticulum sarcoplasmique) et *CACNA1S* (codant pour un détecteur de différence de potentiels au niveau des tubules transverses) (Dranchak et coll. 2006). Les protéines codées par ces gènes interviennent toutes les trois dans les flux d'ions calcium à l'intérieur des myocytes au moment de leur contraction. De plus, des anomalies de certaines d'entre elles sont à l'origine dans d'autres espèces d'affections ayant des similitudes avec la rhabdomyolyse équine récurrente à l'exercice. C'est le cas par exemple de la protéine RYR1, qui sous sa forme mutée intervient dans l'hyperthermie maligne chez l'homme et les porcins (Ward et coll. 2000).

Dranchak et coll. n'ont détecté aucune différence de séquence sur les gènes candidats étudiés entre les chevaux affectés et les chevaux sains. La puissance statistique de leur protocole était suffisante pour exclure le rôle d'une mutation des gènes *RYR1*, *ATP2A1*,

CACNAIS dans la susceptibilité à la rhabdomyolyse récidivante induite par l'exercice chez les Pur-sang (Dranchak et coll. 2006).

I).4.4. Recherche de QTL et apports de la génomique

Les progrès de la génomique ont permis au cours des dernières années l'utilisation d'autres méthodes pour étudier l'origine génétique de la rhabdomyolyse récidivante induite par l'exercice. En 2010, Tozaki et coll. ont combiné l'analyse de liaison et l'étude d'association pangénomique pour mettre en évidence l'existence de deux régions du génome équin potentiellement liées à ce syndrome chez les Pur-sang de course au Japon. Ces deux régions, situées entre 24,9 et 27,9 Mb sur le chromosome 12 (ECA12) et entre 29,3 et 33,5Mb sur le chromosome 20 (ECA20) constituent des régions candidates pouvant expliquer une partie de la prédisposition héréditaire à la rhabdomyolyse à l'exercice, notamment en ce qui concerne le *locus* situé sur ECA 12 (Tozaki et coll. 2010).

Les travaux de Fritz et coll. en 2012 ont abouti à la détection d'une autre région, située entre 29 et 42 Mb sur le chromosome 16 (ECA16), qui semble statistiquement liée au phénotype de rhabdomyolyse récurrente chez les Pur-sang nord-américains (Fritz et coll. 2012). Cette localisation étant assez imprécise, des études plus poussées sont nécessaires avant d'envisager l'identification du polymorphisme génétique impliqué. En effet, la zone du génome concernée est trop importante pour permettre de déterminer celui-ci en la génotypant entièrement. De plus, l'approche « gène candidat » n'est pas applicable car le nombre de gènes codant pour des protéines est estimé à 276 sur ce segment d'ADN (Fritz et coll. 2012). L'étude de Fritz et coll. (2012) n'a pas mis en évidence de lien entre la maladie et les *loci* identifiés par Tozaki et coll. en 2010 sur les chromosomes ECA 12 et ECA 20. Plusieurs raisons peuvent expliquer l'hétérogénéité des résultats en fonction des travaux. Les Pur-sang inclus dans les travaux de Fritz appartiennent tous à une même lignée et ont un ancêtre commun, pour faire en sorte que les signes cliniques observés soient dus à une même origine et faciliter l'analyse des résultats. Il n'est pas exclu que les causes génétiques du syndrome de rhabdomyolyse soient multiples, et différentes dans les populations étudiées par les équipes de Tozaki et Fritz, c'est-à-dire les Pur-sang du Japon et des Etats-Unis (Tozaki et coll. 2010; Fritz et coll. 2012).

L'équipe de Fritz avance que les marqueurs qu'ils ont choisi pour l'étude d'association pangénomique sont moins espacés et mieux répartis que dans l'étude publiée par Tozaki et coll. Leur méthode d'analyse statistique semble aussi plus performante (Fritz et coll. 2012). De plus, les critères phénotypiques d'inclusion utilisés par Tozaki et coll. sont définis moins

clairement, et ne prennent notamment pas en compte le caractère récidivant de l'affection. Les individus définis comme malades dans cette étude pourraient donc souffrir de myosites d'origines différentes, et notamment de myosites sporadiques liées à des facteurs nutritionnels ou d'entraînement (Tozaki et coll. 2010; Fritz et coll. 2012). Certains de ces éléments pourraient expliquer l'hétérogénéité des résultats obtenus par ces deux équipes. Cependant, la puissance statistique de ces études reste encore insuffisante pour identifier clairement la cause génétique de la rhabdomyolyse récidivante induite par l'exercice. Celle-ci constitue probablement une maladie dont le déterminisme génétique est complexe, soumis à l'effet de plusieurs gènes et de facteurs environnementaux (Fritz et coll. 2012).

II). Syndrome podotrochléaire

Le syndrome podotrochléaire, aussi appelé maladie naviculaire, correspond à un ensemble de signes cliniques liés à une dégénérescence chronique et progressive du tissu cartilagineux, de l'os sous-chondral ou des tissus mous composant l'appareil podotrochléaire du pied du cheval (**Figure 7**). Celui-ci est constitué de l'os sésamoïde distal, ou os naviculaire, des ligaments qui s'attachent dessus (ligament sésamoïdien distal impair et ligaments collatéraux), de la synoviale de l'articulation interphalangienne distale ainsi que de la partie distale du tendon fléchisseur profond du doigt et de la bourse synoviale entre le tendon et l'os naviculaire, dénommée bourse podotrochléaire (Rijkenhuizen 2006; Waguespack, Hanson 2010).



- | | |
|---|---|
| 1 : os sésamoïde distal | 6 : tendon fléchisseur profond du doigt |
| 2 : phalange distale | 7 : bourse podotrochléaire |
| 3 : phalange moyenne | 7a : récessus proximal |
| 4 : ligament sésamoïdien distal impair | 7b : récessus distal |
| 5 : articulation inter-phalangienne distale | 8 : ligament sésamoïdien collatéral |
| 5a : récessus palmaire proximal | |

Figure 7 : Coupe sagittale du pied du cheval montrant les composants de l'appareil podotrochléaire, d'après « *The Equine Distal Limb : An Atlas of Clinical Anatomy and Comparative Imaging* » p. 38 (Denoix 2000)

Les travaux visant à étudier le syndrome podotrochléaire ont permis de mettre en évidence son origine multifactorielle, liée notamment à l'influence de contraintes biomécaniques, de phénomènes inflammatoires chroniques ainsi qu'à des prédispositions héréditaires. L'os naviculaire possède en effet un rôle biomécanique important, car il permet de maintenir constant l'angle d'insertion du tendon fléchisseur profond sur la phalange

distale. Il est soumis à d'importantes contraintes, notamment lors de la phase de propulsion de la foulée (Waguespack, Hanson 2010; Dyson et coll. 2011).

II).1. Présentation clinique du syndrome podotrochléaire

Le syndrome podotrochléaire semble toucher essentiellement les chevaux de sport, les Pur-sang, ainsi que les races américaines comme le *Quarter Horse*. Il se retrouve plus rarement dans des disciplines telles que l'endurance ou le trot (Waguespack, Hanson 2010; Dyson et coll. 2011). Les signes cliniques se déclarent plutôt chez des animaux d'âge moyen, fréquemment entre 7 et 10 ans, bien que certaines lésions radiographiques puissent s'observer dès le jeune âge (Wright 1993a).

II).1.1. Expression clinique du syndrome

Le syndrome podotrochléaire se manifeste cliniquement par une boiterie antérieure chronique, en général légère à modérée, qui peut persister malgré le repos ou les tentatives de traitement. La boiterie est le plus souvent bilatérale et d'intensité différente sur les deux membres antérieurs (Wright 1993a; Rose 1996; Waguespack, Hanson 2010). Il est parfois nécessaire d'avoir recours à une anesthésie tronculaire digitale distale sur le membre apparemment affecté pour mettre en évidence la boiterie du membre controlatéral. Lors de boiterie asymétrique, une atrophie du pied (pied plus haut et plus étroit) ainsi qu'une amyotrophie, liée à l'évolution chronique de l'affection, peuvent être observées sur le membre le plus atteint. Une position de soulagement a été décrite lorsque le cheval est au repos : celui-ci porte son pied douloureux plus crânialement que l'autre, et s'appuie moins dessus : on dit que le cheval « pointe ». Cette position, longtemps considérée comme pathognomonique, n'est pas rapportée constamment : elle ne touche par exemple que 56% des individus atteints dans l'étude menée par Wright en 1993. Plus rarement, le cheval ayant des douleurs au niveau de l'os naviculaire a tendance à accumuler la litière sous ses talons antérieurs, diminuant ainsi l'extension de l'articulation interphalangienne distale (Wright 1993a).

II).1.2. Réponses aux tests lors de l'examen orthopédique

Lors de l'examen dynamique, un raccourcissement des phases crâniale et caudale de la foulée peut être mis en évidence. L'intensité de la boiterie augmente très souvent lorsque le cheval est longé sur des cercles courts à main correspondant au membre boiteux (Wright 1993a; Rose 1996; Waguespack, Hanson 2010).

Wright affirme que la flexion des articulations du boulet et du paturon est positive dans 64% des cas, alors que l'extension forcée de l'articulation inter-phalangienne distale (test de la planche) ne l'est que dans 41% des cas. Les tests de percussion et de pression à la pince exploratrice semblent être de mauvais indicateurs, puisque pour ce dernier, une réaction est observée dans moins de 12% des cas (Wright 1993a).

Les anesthésies synoviales de l'articulation inter-phalangienne distale ou de la bourse podotrochléaire soulagent le cheval dans plus de 9 cas sur 10 en moins de vingt minutes (Wright 1993a). De même que l'anesthésie tronculaire des nerfs digitaux palmaires propres (médial et latéral), elles permettent de localiser la région douloureuse, sans toutefois fournir de certitude quant à la structure anatomique en cause, notamment en raison de la diffusion de l'anesthésique local (Rijkenhuizen 2006; Waguespack, Hanson 2010).

II).2. Lien entre forme de l'os et risque de syndrome podotrochléaire

II).2.1. Evaluation radiographique de l'os naviculaire

Le diagnostic de syndrome podotrochléaire s'est longtemps basé sur l'étude de radiographies des pieds antérieurs réalisées avec des incidences particulières permettant de dégager l'os naviculaire. Il est nécessaire de déferer le cheval, de nettoyer soigneusement ses sabots et de combler les lacunes de la fourchette avec de la pâte (type pâte à modeler) pour éviter les images construites. De nombreux articles décrivent les lésions de cet os et leurs prévalences lors de syndrome podotrochléaire (Waguespack, Hanson 2010; Dyson 2011).

Parmi les critères radiologiques d'altérations pathologiques de l'os naviculaire, la présence de fossettes synoviales (*canales sesamoïdales*) sur le bord distal de l'os a souvent été mentionnée. Leur évaluation se fait grâce à des clichés pris selon une incidence oblique dorso-proximale palmaro-distale avec le pied posé sur une cale adaptée. Les fossettes sont présentes même chez les chevaux sains, mais une augmentation de leur nombre (quand il y en a plus de 7) et des modifications de leur forme et de leur taille ont longtemps été considérées comme anormales. Ces critères ne font cependant pas consensus et il semble que les caractéristiques de ces fossettes synoviales ne constituent pas le meilleur indicateur pour diagnostiquer la maladie (Wright 1993b; Dyson 2011).

Des anomalies de la structure de l'os semblent en revanche plus souvent associées à une boiterie clinique. Ces lésions sont notamment évaluables sur des incidences radiographiques latéro-médiale et tangentielle palmaroproximale-palmarodistale. Elles correspondent à une sclérose de la médullaire qui entraîne la perte de la démarcation entre os

spongieux et os compact dans plus de 55% des cas, ainsi qu'une disparition de la trame trabéculaire de l'os (Wright 1993b). Parmi les autres lésions radiographiques retrouvées lors de syndrome podotrochléaire, les défauts dans l'os compact de la *facies flexoria*, face solaire de l'os sur laquelle coulisse le tendon fléchisseur profond du doigt, sont significativement associés à la boiterie. Ils consistent en une zone radiotransparente entourée de sclérose osseuse, qui peut se prolonger jusque dans l'os spongieux. D'autres lésions sont parfois observées chez des chevaux atteints d'un syndrome podotrochléaire, comme des enthésophytes aux extrémités proximo-latérale et proximo-médiale de l'os ou une fragmentation du bord distal (Wright 1993b; Dyson 2011).

La prévalence de ce type de lésions de l'os naviculaire a été estimée entre 20 et 26% dans la population de Hanovriens en Allemagne grâce aux contrôles radiographiques effectués avant les ventes aux enchères (Stock, Distl 2006b, 2006c, 2006a, 2007b, 2008). Stock et coll. trouvent des lésions de l'os naviculaire des deux antérieurs sur environ 80% des chevaux atteints de syndrome podotrochléaire (Stock, Hamann, Distl 2004).

II).2.2. Quelques mots sur les autres techniques d'imagerie médicale utiles lors de syndrome podotrochléaire

La radiographie ne permet d'évaluer que la composante osseuse de l'appareil podotrochléaire, et les lésions observées sont influencées par la qualité de l'image et par le positionnement. Il s'agit d'un examen peu sensible dans la mesure où seules les altérations des tissus minéralisés sont détectées, et ce après une modification de la densité osseuse d'au moins 40% (Rijkenhuizen 2006).

De nombreux auteurs font état d'une mauvaise corrélation entre les altérations de l'os naviculaire décelables sur les images radiographiques, les signes cliniques et le pronostic. Stock et Distl évoquent par exemple une prévalence des variations des caractéristiques des os naviculaires des antérieurs par rapport à ce qui est considéré comme normal de presque 41% chez l'ensemble des chevaux Hanovriens vendus aux enchères en Allemagne entre 1997 et 2004, alors que la plupart de ces animaux étaient cliniquement sains (Stock, Distl 2006b).

De nos jours, l'examen échographique des structures situées à l'intérieur de la boîte cornée est utilisé au quotidien en pratique vétérinaire équine lors de suspicion de syndrome podotrochléaire. Les images peuvent être obtenues par voie transcutanée en face palmaire du paturon ou par voie transcutanéale (à travers la fourchette du sabot). La scintigraphie, l'imagerie par résonance magnétique et à un degré moindre la tomодensitométrie présentent

aussi des intérêts non négligeables et sont appelées à devenir de plus en plus accessibles aux vétérinaires praticiens.

Ces examens permettent notamment de mettre en évidence des anomalies affectant les tissus mous de l'appareil podotrochléaire. Ainsi, des lésions de la face dorsale du tendon fléchisseur profond du doigt, en regard de l'os naviculaire, sont souvent associées à une dégénérescence du fibrocartilage de cet os, voire de sa structure. Des adhésions peuvent se former entre la face palmaire de l'os et le tendon (Schramme 2011; Dyson et coll. 2011). Une autre anomalie fréquemment rencontrée est la distension de la bourse naviculaire, *a priori* secondaire lors de ce syndrome (Rijkenhuizen 2006; Dyson et coll. 2011). En revanche, le lien entre les tendinites de la partie distale du tendon fléchisseur profond du doigt et le syndrome podotrochléaire n'a pas été établi. L'atteinte simultanée de plusieurs de ces structures est courante (Schramme 2011; Dyson et coll. 2011).

II).3. Génétique du syndrome podotrochléaire

II).3.1. Prédispositions raciale et familiale

Des différences de prévalence des lésions radiographiques au sein de lignées descendant de plusieurs étalons de sport a conduit à envisager une origine héréditaire au syndrome podotrochléaire (Bos, van der Meij, Dik 1986).

Dik et van den Broek ont mis en évidence un lien statistique entre la forme de l'os naviculaire, et plus précisément celle de son bord articulaire proximal et l'importance des lésions radiographiques : lorsque ce bord est concave, les animaux semblent prédisposés aux lésions associées au syndrome podotrochléaire. De plus, leurs résultats suggèrent que la forme de cet os est en partie héréditaire (Dik, van den Broek 1995).

Stock et coll. ont remarqué que certains signes radiographiques de syndrome podotrochléaire sont plus souvent présents lorsque les individus possèdent plus de gènes issus des races comme le Hanovrien et le Demi-sang hollandais (KWPN), et que ces lésions présentaient une plus forte prévalence dans certaines lignées paternelles (Stock, Hamann, Distl 2004).

II).3.2. Données d'héritabilité et corrélations génétiques

La présence de fossettes synoviales courtes et coniques dans l'os naviculaire est considérée comme une variation physiologique et semble avoir une héritabilité faible, de l'ordre de 0,1 (Stock, Distl 2006b).

Les estimations d'héritabilités des lésions associées au syndrome podotrochléaire prennent des valeurs modérées, comprises entre 0,14 et 0,44, chez les chevaux Hanovriens (Stock, Distl 2006b, 2006c, 2006a, 2007a, 2007b, 2008). La variabilité de ces valeurs peut être expliquée par les différences dans la structure des populations étudiées, la variation des critères de classement des chevaux ainsi que par l'utilisation de plusieurs modèles statistiques. Les corrélations génétiques entre les différentes catégories de lésions définies dans les études de Stock et Distl sont positives et proches de 1 : cela suggère que ces lésions sont différentes manifestations d'une même affection d'origine génétique (Stock, Distl 2006b; Stock, Hamann, Distl 2004). L'élevage sélectif devrait donc permettre de diminuer la prévalence des lésions radiographiques au cours des générations (Stock, Distl 2007a). Cependant, certaines lésions, comme le remodelage périphérique de l'os naviculaire, sont moins bien corrélées aux autres traits, suggérant l'hétérogénéité génétique de certains de ces traits et soulignant la nécessité de bien définir les lésions étudiées avant d'évaluer leurs paramètres génétiques (Stock, Distl 2006b).

II).3.3. Simulations de schéma de sélection

Des simulations menées par Stock et Distl ont montré que la sélection des pères sur des critères d'aspect radiographique de l'os naviculaire permettrait de réduire rapidement la prévalence des lésions radiographiques de cet os dans une population (Stock, Distl 2008). Les mêmes auteurs rapportent aussi des corrélations génétiques négatives entre la prévalence de lésions de l'os naviculaire et la présence de fragments d'ostéochondrose dans l'articulation tibio-tarsienne ou de lésions d'éparvin, ce qui implique qu'une sélection basée uniquement sur les caractéristiques de l'os naviculaire serait délétère vis-à-vis des lésions radiographiques des jarrets (Stock, Distl 2006a, 2007a). Bien que moins rapide, la sélection est encore bénéfique lorsque différents critères, comme la présence de fragments ostéo-chondraux dans d'autres articulations, d'arthropathie du tarse, la conformation et la performance, sont pris en compte (Stock, Distl 2008).

Rijkenhuizen rapporte que la mise en place d'un schéma de sélection excluant les animaux porteurs de lésions sévères de l'os naviculaire de la reproduction a permis une

diminution de la prévalence de ces lésions de 11 à 3% entre 1997 et 2002 chez les Demi-sang Hollandais (KWPN) (Rijkenhuizen 2006).

II).3.4. QTL potentiels sur différents chromosomes et gènes candidats

Diesterbeck et coll. furent les premiers à rechercher des régions du génome influant sur les altérations radiographiques de l'os naviculaire (Diesterbeck, Hertsch, Distl 2007). Leurs travaux ont permis de mettre en évidence des QTL liés à la taille, la forme et la distribution des fossettes synoviales sur les chromosomes ECA 3 et 10. Des zones du génome équin situées sur les chromosomes ECA 2, 3, 4 et 26 sont aussi liées aux lésions affectant le contour de l'os, ainsi que d'autres qui semblent influencer sur la structure de l'os naviculaire sur différents chromosomes (ECA 4, 7, 26, 29 et 31) (Diesterbeck, Hertsch, Distl 2007). La localisation de certains de ces QTL sur le génome équin a été précisée : les régions intéressantes du QTL affectant le contour de l'os, situé sur le chromosome ECA 2, sont comprises entre 32,5 et 43,13 ainsi qu'entre 59,08 et 65,14 mégabases sur ce chromosome (Lopes et coll. 2009). Les deux QTL situés sur ECA 10 et liés aux caractéristiques des fossettes synoviales ont eux aussi été précisés : leur localisation est à 9,9 mégabases et entre 14,45 et 41,43 mégabases sur ce chromosome (Lopes et coll. 2010). Deux gènes candidats (*IRF3* et *VSTM1*) situés à ces *loci* semblent particulièrement liés au phénotype des fossettes synoviales, et de nombreux autres gènes sont présents dans cette région (Lopes et coll. 2010).

La découverte de ces multiples zones du génome statistiquement associées aux lésions radiographiques laisse supposer que le déterminisme du syndrome podotrochléaire est polygénique et soumis à de nombreux facteurs. L'étude des régions identifiées est nécessaire pour préciser leurs délimitations et plusieurs gènes candidats ont déjà été proposés afin de découvrir les causes génétiques de cette affection (Diesterbeck, Hertsch, Distl 2007; Lopes et coll. 2009, 2010).

III). Hérité des défauts d'aplombs des membres chez le cheval

L'utilisation du cheval à des fins sportives rend prépondérants des critères tels que la santé et le potentiel athlétique dans l'évaluation de la valeur de l'animal. Un des objectifs des associations de races est ainsi de sélectionner des chevaux avec le plus faible risque de développer des problèmes de santé, notamment au niveau de l'appareil locomoteur. Dans ce but, la conformation des chevaux, et plus particulièrement celle des membres, est l'un des paramètres pris en compte depuis longtemps par les éleveurs lors du choix des reproducteurs, bien qu'une importance grandissante soit accordée aux capacités athlétiques et aux allures (Saastamoinen, Barrey 2000).

III).1. Quelques mots sur les défauts d'aplombs chez le cheval

III).1.1. Généralités

La conformation, ou morphotype, correspond à l'ensemble des éléments définissant l'aspect visuel externe d'un individu. Celle des chevaux a été influencée depuis leur domestication par la combinaison de la sélection naturelle et de celle exercée par l'homme. L'évaluation de la conformation d'un cheval est très subjective et prend en compte des paramètres tels que l'équilibre, les proportions de différentes parties du corps, la structure de la tête, la qualité de la ligne du dos et des membres, ainsi que celle des aplombs (Baxter, Stashak, Hill 2011).

Les défauts d'aplombs sont définis comme des anomalies de l'alignement des segments osseux des membres des chevaux. La déviation peut avoir lieu au sein de la métaphyse, de l'épiphyse ou de l'articulation, et plus rarement au niveau de la diaphyse. Les causes de ces défauts sont relativement mal connues : des facteurs génétiques, mais aussi externes tels que la nutrition, les contraintes biomécaniques ou les traumatismes ont été évoqués.

Les aplombs d'un cheval peuvent être évalués par un examinateur rapportant les déviations observées ou leur attribuant un score subjectif. L'utilisation d'outils tels que la photographie a permis d'obtenir des mesures plus objectives des variations de la conformation des membres. L'examen permettant de caractériser les plus précisément les anomalies d'aplomb d'un membre est la radiographie, qui permet d'étudier les angles entre différents segments osseux consécutifs (Barr 1994; Witte, Hunt 2009).

III).1.2. Evaluation visuelle des déviations d'aplombs

L'évaluation des aplombs d'un cheval se fait sur un sol plat, dur et régulier. Le cheval doit être placé « au carré » de manière à pouvoir vérifier visuellement les critères définis par les règles d'aplombs qui décrivent l'orientation considérée comme idéale des rayons osseux (**Figure 8**). Lors de l'évaluation de profil du membre thoracique, les rayons libres du membre doivent être alignés sur une droite verticale passant par le centre articulaire du coude, la face dorsale du boulet et la région des talons, et les axes du paturon et du pied sont portés par un même axe oblique de 50 à 55° par rapport à l'horizontale. De face, les rayons antébrachial et métacarpien doivent se situer le long d'une même verticale descendant de la pointe de l'épaule, et le plan sagittal du membre doit être parallèle au plan médian du corps. En ce qui concerne le membre pelvien, une droite verticale doit rejoindre la pointe de la fesse et la pointe du jarret puis longer la face plantaire de la région métatarsienne lors de l'examen de profil ainsi que de derrière. Le plan sagittal du jarret et du métatarse est parallèle au plan médian du corps. De profil, les axes idéaux du paturon et du pied sont là-aussi portés par une même droite oblique de 50 à 55° par rapport à l'horizontale (Denoix 2001; Baxter, Stashak, Hill 2011).

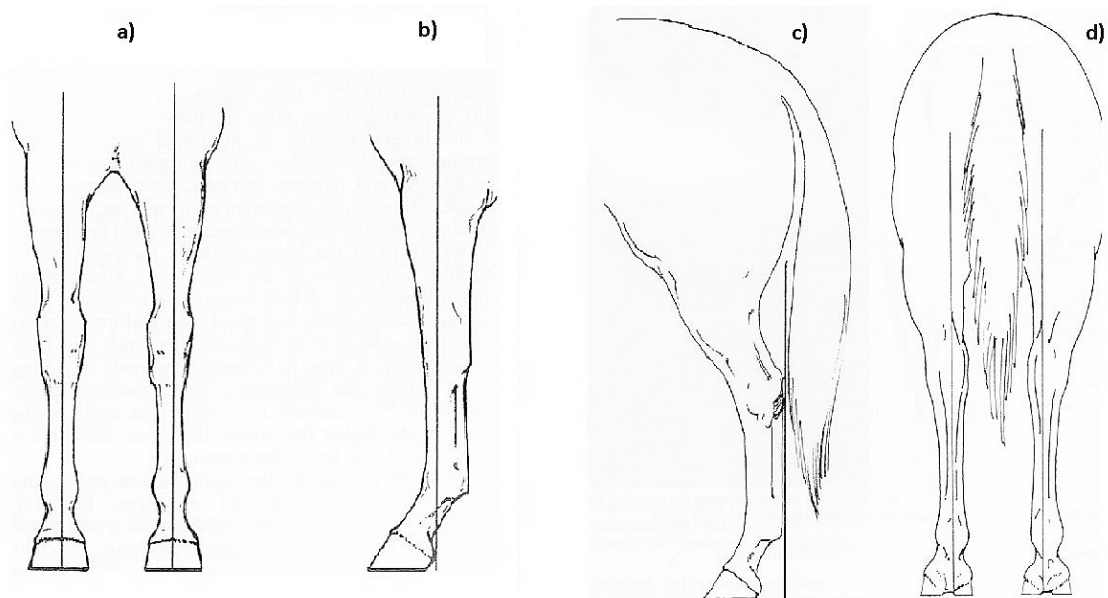


Figure 8 : Règles d'aplombs des membres antérieurs (vus de devant (a) et de profil (b)) et postérieurs (vus de profil (c) et de derrière (d)) (d'après Baxter et coll., 2011)

III).1.3. Classification des défauts d'aplombs

On peut classer les défauts d'aplombs en plusieurs catégories. On distingue en premier lieu les déviations angulaires, qui se produisent dans un plan frontal (latéro-médial). Le valgus correspond par exemple à une déviation latérale du membre distalement au point d'origine de celle-ci, alors que le varus désigne une déviation médiale des segments osseux distaux au point d'origine (Auer 2012). Les axes longitudinaux de segments osseux consécutifs peuvent aussi être décalés l'un par rapport à l'autre : c'est le cas des genoux en « pieds de banc » pour lesquels l'axe du métacarpe principal est latéral à celui du radius (« *carpal offset* » ou « *offset knees* » en anglais). Certaines anomalies correspondent à des rotations de tout ou partie du membre autour de son axe proximo-distal: une rotation interne se traduit par un membre cagneux, alors qu'une rotation vers l'extérieur produit un aplomb panard. Enfin, il existe des angulations anormales au niveau de certaines articulations dans le plan sagittal du membre : on parle de déviations sagittales (hyper-flexion ou hyper-extension).

Les déviations des membres peuvent être unilatérales ou bilatérales, et toucher les antérieurs comme les postérieurs. Certains aplombs défectueux sont fréquemment associés, parfois sur des segments différents d'un même membre : c'est le cas pour le valgus et la rotation axiale externe, ou pour le varus et la rotation axiale interne (Auer 2012).

Bien que les règles régissant les aplombs des membres du cheval soient bien établies et relativement peu nombreuses, la terminologie associée aux anomalies est l'objet de fréquentes confusions gênant la compréhension et l'analyse des données issues des études sur ce sujet.

III).1.4. Eléments d'étiologie des déviations d'aplombs

Les défauts d'aplombs des membres peuvent apparaître pendant la gestation ou au cours des premiers mois de vie du poulain. Ils sont consécutifs à des perturbations de l'ossification et de la croissance du squelette, qui ont lieu principalement au niveau des cartilages de croissance métaphysaires ou des os cuboïdes (carpe, tarse). Ils peuvent aussi être une conséquence d'une ossification intra-utérine aberrante de certains os (Auer 2012).

L'élément principal influant sur l'apparition des déviations angulaires et rotatoires semble être l'asymétrie des contraintes s'exerçant sur les physes des os longs : une disproportion des contraintes dans un plan frontal (c'est-à-dire au niveau des zones médiale et latérale de la plaque de croissance) est à l'origine d'une déviation angulaire. Si l'asymétrie existe à la fois dans un plan frontal et dans un plan sagittal, on aboutit à une déviation en

rotation du membre. Parmi les éléments qui favorisent ce type de déviation, on trouve des facteurs périnataux comme l'ossification incomplète des os à la naissance (notamment lors de prématurité ou dysmaturité) ainsi que la laxité des structures péri-articulaires chez le jeune animal qui permettent un déséquilibre des forces s'exerçant sur les cartilages de croissance. Des facteurs développementaux comme la nutrition, des traumatismes ou un exercice excessif, pouvant provoquer des microlésions des physes semblent aussi influencer sur l'apparition des déviations angulaires et rotatoires (Witte, Hunt 2009; Auer 2012). Les rotations sont souvent en partie conséquences de déviations angulaires proximales. Les déviations sagittales sont elles considérées comme principalement associées à des anomalies au niveau des tissus mous, et seraient dues à problèmes congénitaux, à un allongement des tendons plus lent que la croissance osseuse pendant les premiers mois ou à des contractures musculaires en réponse à une douleur.

III).1.5. Evolution des aplombs pendant la croissance

Santschi et coll. ont suivi l'évolution des aplombs de 119 jeunes Pur-sang, de leur première semaine jusqu'à l'âge de 18 mois et ont ainsi apporté des informations intéressantes montrant que les aplombs des poulains changent beaucoup au cours de la croissance (Santschi et coll. 2006). Les auteurs ont noté une prévalence très importante de valgus et de rotation externe au niveau des carpes dès l'âge d'une semaine chez les individus de la population étudiée. Les aplombs des articulations métacarpo-phalangiennes sont normaux (plus de 50% des poulains) ou déviés latéralement à cet âge. Au cours de la première année de vie, le valgus du carpe a tendance à se corriger progressivement, alors qu'à partir de six mois, des genoux en pieds de banc apparaissent chez certains chevaux. A environ 18 mois, uniquement 7% des sujets de l'étude présentent une conformation « idéale » au niveau des carpes : on retrouve une rotation externe du membre (panardise) ou des genoux en pieds de banc chez la majorité des *yearlings* de l'étude (respectivement 56 et 68%). En revanche, les déviations des boulets deviennent peu fréquentes : 80% des sujets étaient considérés comme ayant des aplombs satisfaisants au niveau des boulets (Santschi et coll. 2006). En ce qui concerne les déviations dans le plan sagittal du membre, les résultats d'Anderson et coll. chez les Pur-sang montrent que ces derniers ont tendance à évoluer entre 0 et 3 ans d'une conformation en genou creux, avec un angle articulaire radiométacarpien supérieur à 180 degrés, à une conformation légèrement brassicourt, où cet angle est inférieur à 180 degrés (Anderson, McIlwraith 2004).

Chez le poulain, une rotation externe globale des membres antérieurs est considérée comme physiologique : elle régresse en général par la suite avec l'élargissement de la cage thoracique, mais persiste encore à l'âge adulte chez de nombreux trotteurs et chez environ 5% des chevaux de sport. Cet aplomb est estimé comme normal à un faible degré sur les postérieurs, de même qu'un valgus du carpe de l'ordre de 2 à 5 degrés (Holmström, Magnusson, Philipsson 1990; Witte, Hunt 2009; Auer 2012).

III).2. Conformation, intégrité de l'appareil locomoteur et performances sportives

III).2.1. Défauts d'aplombs et intégrité des membres

L'influence des défauts d'aplombs sur le potentiel sportif et leur répercussion sur la santé de l'appareil locomoteur sont encore mal déterminées (van Weeren, Crevier-Denoix 2006). Il est couramment admis qu'une conformation idéale des membres diminue le risque de développer des troubles de la fonction de locomotion. Plusieurs études fournissent des preuves que certaines irrégularités d'aplombs constituent des facteurs de risque vis-à-vis d'une ou plusieurs affections de l'appareil locomoteur (Dolvik, Klemetsdal 1994; Anderson, McIlwraith, Douay 2004; Weller et coll. 2006). Par exemple, l'inflammation des articulations du carpe semble favorisée par des défauts tels que des genoux creux, des paturons bas jointés, un doigt panard ainsi qu'un cheval qui se tient sous lui au niveau des antérieurs (Dolvik, Klemetsdal 1994). Barr n'a pu démontrer aucune corrélation entre l'angle radiométacarpien dans le plan sagittal du membre et l'incidence des fractures esquilleuses du carpe, et concluent donc que contrairement à ce qui était communément admis, des genoux creux ne constituent pas un facteur prédisposant majeur à ce type de fracture (Barr 1994, p. 199). Le suivi longitudinal de 115 Pur-sang de course par Anderson et coll. a montré qu'un valgus au niveau des carpes a un effet protecteur vis-à-vis des lésions des membres antérieurs. En revanche, des genoux en pieds de banc favorisent les affections des articulations métacarpo-phalangiennes, et des paturons long jointés ont un effet délétère sur le risque de fracture des membres antérieurs (Anderson, McIlwraith, Douay 2004).

Weller et coll. ont publié en 2006 les résultats d'une étude portant sur le lien entre la conformation et les pathologies de l'appareil locomoteur au sein d'une cohorte de chevaux de courses d'obstacles. Leurs travaux montrent que le risque de tendinite du tendon fléchisseur superficiel du doigt antérieur est augmenté lors de valgus des carpes, ainsi qu'avec des boulets droits jointés. Des jarrets en valgus semblent constituer des facteurs de risque vis-à-vis des

fractures du pelvis et des effusions des gaines tendineuses des membres postérieurs (Weller et coll. 2006).

Les anomalies d'aplombs seraient à l'origine de modifications des répartitions des contraintes biomécaniques sur l'appareil locomoteur augmentant ainsi le risque de lésion (Anderson, McIlwraith, Douay 2004; Weller et coll. 2006). Des genoux en pieds de banc, retrouvés relativement fréquemment chez les chevaux de sport (Holmström, Magnusson, Philipsson 1990), résultent par exemple en une augmentation de la charge supportée par le métacarpien rudimentaire médial (métacarpien II), qui porte déjà plus de poids que son homologue latéral avec une conformation normale. Cela augmente le risque d'apparition de suros au niveau du ligament reliant métacarpiens principal et rudimentaire. L'aplomb brassicourt entraîne une augmentation des contraintes sur le tendon du muscle extenseur radial du carpe et sur l'appareil suspenseur du boulet. Lorsqu'un cheval est panard des antérieurs, la rotation externe décelée à l'examen statique se traduit aussi par un risque de « coup de manchette » quand le cheval est en mouvement : la trajectoire du pied fait qu'il se blesse au niveau de la face médiale du métacarpe controlatéral (Baxter, Stashak, Hill 2011).

III).2.2. Relations entre aplombs et performances

Bien qu'il existe des chevaux performants à haut niveau malgré des aplombs considérés comme défectueux, certaines déviations sont considérées comme ayant une influence sur la locomotion du cheval. Peu de données sont cependant disponibles sur les liens existant entre conformation et performances chez les chevaux. Les importantes différences de morphotypes entre les races de chevaux spécialisées dans certaines disciplines indiquent qu'il existe un lien entre conformation et aptitudes sportives (Saastamoinen, Barrey 2000). Par exemple, un paturon bas-jointé favoriserait les allures « aériennes » (Ducro et coll. 2009).

Holmström rapporte des prévalences similaires des carpes en pieds de banc et des pieds cagneux chez les chevaux de club et chez les chevaux pratiquant dressage ou saut d'obstacle au haut niveau. En revanche, les jarrets coudés sont moins fréquents lorsque le cheval concourt dans ces compétitions : les auteurs évoquent un risque augmenté de blessure ou des capacités sportives moins importantes liées à ce défaut pour expliquer cette différence (Holmström, Magnusson, Philipsson 1990). Un angle trop ouvert au niveau du tarse (jarret droit) est associé à une amplitude de mouvement plus faible au trot (Gnagey, Clayton, Lanovaz 2006). Au début de la phase d'appui, l'articulation se fléchit moins et emmagasine ainsi moins d'énergie que celle d'un cheval normalement conformé. De plus, la poussée en fin de phase d'appui est aussi diminuée. En revanche, Gnagey et coll. ont montré qu'une

conformation intermédiaire (jarret ni coudé ni droit) permettait au cheval de générer plus d'impulsion verticale et de propulsion vers l'avant, ce qui lui procure un trot de meilleure qualité.

Les défauts d'aplombs des jarrets chez les *Norwegian Cold-blooded Trotters* (valgus, jarret droit) ont un impact négatif sur le nombre de départs en course et les gains (Dolvik, Klemetsdal 1999). Certains défauts de conformation des membres, comme le valgus de l'articulation métacarpo-phalangienne, sont associés à des moins bonnes performances chez les chevaux de course d'obstacle (Weller et coll. 2006).

Dans une étude menée sur 3916 yearlings Pur-sang, Love et coll. ont pu détecter un effet délétère significatif sur la longévité en course uniquement pour les trois défauts d'aplombs suivants : genoux creux (déviations sagittales) et rotations internes et externes du doigt (chevaux cagneux et panards). Les chevaux avec des défauts de conformation présentent une tendance à moins courir à l'âge de deux ans. Cependant, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative des prévalences des défauts d'aplombs entre les chevaux participant à des courses et ceux qui ne courent pas. Leurs résultats les amènent à conclure que les performances des chevaux de course ne sont que faiblement corrélées à la conformation, et que l'interprétation de ces associations est délicate en raison de l'effet de l'étalon géniteur sur les performances de sa descendance (Love et coll. 2006).

III).3. Aspect héréditaire des déviations d'aplombs

Santschi et coll. ont émis l'hypothèse de l'influence de facteurs génétiques dans l'origine de certaines déviations d'aplombs, en remarquant que les genoux en pieds de banc étaient plus fréquents chez les *yearlings* issus d'étalons ayant aussi ce défaut (associé à une rotation externe). Les poulinières qui présentent un valgus du carpe ont aussi tendance à produire des poulains souffrant du même défaut dans les premiers mois de vie. Cependant, le nombre limité de chevaux dans leur étude n'a pas permis d'obtenir des prévalences significativement différentes de celle du groupe témoin (Santschi et coll. 2006).

III).3.1. Héritabilités globales des défauts d'aplombs

Certains travaux portent sur la conformation globale des quatre membres, le plus souvent évaluée grâce à des observations dans des axes latéro-médiaux et antéropostérieurs. Les estimations d'héritabilités produites dans ces études pour différentes races sont résumées dans le tableau suivant (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Héritabilités du caractère «aplombs des membres» chez différentes races de chevaux

Races	Héritabilités	Références
Finnhorse Trotters	0,12-0,24	(Suontama, Saastamoinen, Ojala 2009; Schroderus, Ojala 2010; Suontama et coll. 2011)
Chevaux de sports (Warmbloods)	0,08-0,35	(Stock, Distl 2006c; Viklund et coll. 2008; Posta, Komlósi, Mihók 2009)
Standardbred Trotters	0,13-0,15	(Schroderus, Ojala 2010; Suontama et coll. 2011)
Icelandic Horses	0,15-0,17	(Albertsdóttir et coll. 2011)
Pure Race Espagnole	0,29	(Molina et coll. 1999)

Les valeurs d'héritabilités faibles à modérées obtenues lorsque l'aplomb global du membre est étudié confirment l'influence de facteurs génétiques dans l'origine des déviations d'aplombs. En raison des différences de tailles, de structures des populations étudiées et du fait que le caractère étudié regroupe de nombreux défauts de conformation, les résultats présentés sont difficilement comparables entre les études.

III).3.2. Données d'héritabilité en fonction du défaut d'aplombs étudié

Une autre approche consiste à étudier les paramètres génétiques des défauts d'aplombs en fonction de chaque articulation et de chaque type de déviation : cela permet d'obtenir des valeurs d'héritabilité plus précises car portant sur un caractère mieux défini. Le **Tableau 8** reprend ce type de données. Cependant, celles-ci ne sont que partielles dans la mesure où tous les défauts d'aplombs n'ont pas fait l'objet d'estimations des paramètres génétiques.

Tableau 8 : Héritabilités publiées pour différents défauts d'aplombs chez les chevaux

Région anatomique	Type de déviation	Héritabilité (Restriction du caractère)	Races	Références
Genou (carpe)	Angulaire (Plan latéro-médial)	0,36	BWP	(Rustin et coll. 2009)
	Sagittale (Plan sagittal)	0,35	BWP	(Rustin et coll. 2009)
		0,16-0,17	KWPN	(Koenen, van Veldhuizen, Brascamp 1995; Ducro, Bovenhuis, Back 2009)
		0,21	Shetland	(van Bergen, van Arendonk 1993)
		0,66 (Uniquement genou creux)	PS	(Love et coll. 2006)
		0,42 (Uniquement genou creux)	NCBT	(Dolvik, Klemetsdal 1999)
	Rotation (Axe proximo-distal)	0,16 (Rotation externe uniquement)	NCBT	(Dolvik, Klemetsdal 1999)
Genoux en pieds de banc	0,42	PS	(Love et coll. 2006)	
Jarret (tarse)	Angulaire (Plan latéro-médial)	0,37 (Uniquement valgus)	NCBT	(Dolvik, Klemetsdal 1999)
		0,24	BWP	(Rustin et coll. 2009)
		0,10	Haflinger	(Samoré, Pagnacco, Miglior 1997)
	Sagittale (Plan sagittal)	0,09 (Jarrets coudés)	NCBT	(Dolvik, Klemetsdal 1999)
		0,38 (Jarrets coudés)	PS	(Love et coll. 2006)
		0,65 (Jarrets droits)	NCBT	(Dolvik, Klemetsdal 1999)
		0,22	BWP	(Rustin et coll. 2009)
		0,16	Haflinger	(Samoré, Pagnacco, Miglior 1997)
		0,23	KWPN	(Koenen, van Veldhuizen, Brascamp 1995)
		0,07	Shetland	(van Bergen, van Arendonk 1993)
Paturon (Articulations métaphalangiennes et interphalangiennes)	Sagittale (Plan sagittal)	0-0,36 (bas-jointé ou droit jointé, membres antérieurs ou postérieurs)	NCBT	(Dolvik, Klemetsdal 1999)
		0,25	BWP	(Rustin et coll. 2009)
		0,14-0,17	KWPN	(Ducro, Bovenhuis, Back 2009; Koenen, van Veldhuizen, Brascamp 1995)
		0,18-0,31 (bas-jointé ou droit jointé)	PS	(Love et coll. 2006)
		0,08	Shetland	(van Bergen, van Arendonk 1993)
	Rotation (Axe proximo-distal)	0,04-0,11 (Rotation externe, membres antérieurs ou postérieurs)	NCBT	(Dolvik, Klemetsdal 1999)
		0,16-0,17	PS	(Love et coll. 2006)
BWP : Cheval de sang Belge ; PS : Pur-sang ; NCBT : Norwegian Coldblood Trotter ; KWPN : Cheval de sang Hollandais				

La plupart des héritabilités obtenues pour les déviations touchant le carpe et le tarse sont modérées, suggérant une certaine importance des facteurs génétiques dans le développement de ces défauts d'aplombs, et rendant envisageable une éventuelle sélection dans le but de réduire la prévalence de ces problèmes. Les héritabilités semblent en revanche globalement plus faibles en ce qui concerne les déviations situées distalement à l'articulation métacarpo- ou métatarso-phalangienne. Ces dernières sont donc plus sensibles à l'influence de facteurs non génétiques et moins liées au patrimoine génétique de l'individu (Rustin et coll. 2009; Suontama, Saastamoinen, Ojala 2009).

III).3.3. Corrélations génétiques

Viklund et coll. rapportent une forte corrélation génétique entre les aplombs à 3 et 4 ans dans la population qu'ils étudient (Viklund et coll. 2008). Suontama et coll. mentionnent aussi des corrélations génétiques supérieures à 0,9 en ce qui concerne les aplombs des jeunes chevaux et des chevaux de plus de quatre ans, chez les Standardbred et le chevaux Finnois (Suontama et coll. 2011). Ces résultats indiquent que la conformation des membres est soumise au même déterminisme génétique au cours de la croissance et chez les chevaux adultes. Toutefois, les auteurs considèrent que les estimations des paramètres génétiques sont plus précises à partir d'individus jeunes, dans la mesure où les facteurs environnementaux ont moins eu le temps d'influer sur la conformation des sujets étudiés, ce qui rend une sélection précoce possible (Suontama et coll. 2011).

Des corrélations génétiques faibles mises en évidence par Samoré et coll. chez les Haflingers indiquent que les aplombs des membres antérieurs et postérieurs sont indépendants, et semblent peu associés à la bonne santé des membres (Samoré, Pagnacco, Miglior 1997). Van Bergen et van Arendonk ont quant à eux calculé des corrélations génétiques modérées entre les déviations sagittales des carpes et des torses, ainsi qu'entre ces caractères et l'inclinaison du paturon (van Bergen, van Arendonk 1993).

Stock et Distl ont mis en évidence des corrélations génétiques négatives entre les anomalies de conformation et certaines affections ostéo-articulaires des membres chez les chevaux de sport, comme par exemple la présence de fragments ostéochondraux dans les boulets ou d'arthropathies des articulations du tarse (éparvin). Ces résultats suggèrent que ces caractères sont génétiquement associés, au moins partiellement, et qu'une sélection simultanée contre les défauts d'aplombs et la présence de ces lésions est possible (Stock, Distl 2006c, 2008). Les résultats de Suontama et coll. montrent que les corrélations génétiques entre les traits de conformation des membres et les paramètres permettant d'évaluer la carrière

sportive sont faibles chez les Trotteurs Finnois à modérées chez les Standardbred (Suontama et coll. 2013). Ces paramètres sont donc à considérer séparément lorsque des programmes de sélection sont établis.

III).3.4. Difficultés de l'interprétation des paramètres génétiques des irrégularités d'aplombs

De nombreuses difficultés apparaissent lorsqu'il s'agit de quantifier le rôle de l'hérédité dans les anomalies d'aplombs. Les caractères étudiés sont variables selon les études, et sont parfois très mal définis dans les protocoles, rendant l'interprétation des résultats difficile (Posta, Komlósi, Mihók 2009; Becker, Stock, Distl 2012). Il est probable que des confusions non négligeables existent entre les diverses déviations en raison de la terminologie peu claire utilisée dans certaines études, notamment en ce qui concerne varus et rotation interne ainsi que valgus et rotation externe dans la partie distale du membre. Outre les différences de définition des traits considérés et des limites de la normalité, l'évaluation en elle-même de la conformation est difficile à standardiser : elle est dépendante de la méthode choisie, du type et du niveau d'activité du cheval, de son âge,... La fatigue musculaire est considérée par certains comme influant sur les angles articulaires dans un plan sagittal et peut donc fausser l'évaluation des aplombs (Holmström, Magnusson, Philipsson 1990). De plus, celle-ci est aussi rendue difficile lorsque plusieurs anomalies sont associées : une rotation axiale peut notamment masquer des déviations sagittales ou angulaires (Barr 1994).

Les méthodes d'évaluation des aplombs au sein de ces études sont très différentes, allant d'une évaluation qualitative correspondant à la présence ou à l'absence de la déviation envisagée, à des échelles linéaires semi-quantitatives de scores en fonction de l'amplitude de la déviation. Plusieurs études montrent de plus que les scores des différents caractères étudiés dans leurs travaux sont variables en fonction des examinateurs et que les évaluations sont donc relativement peu reproductibles (van Bergen, van Arendonk 1993; Koenen, van Veldhuizen, Brascamp 1995; Rustin et coll. 2009). De plus, lorsque l'évaluation est faite de manière semi-quantitative, une partie de l'échelle de scores n'est pas utilisée, entraînant un biais dans l'estimation des valeurs génétiques par la suite (Preisinger, Wilkens, Kalm 1991; Molina et coll. 1999; Viklund et coll. 2008).

Des facteurs externes, comme le parage, peuvent influencer assez fortement sur l'évaluation des défauts d'aplombs et induire des biais dans les résultats des études. Les aplombs de certaines catégories des chevaux semblent évoluer au cours de leur vie : Santschi et coll. affirment que c'est par exemple le cas chez les poulinières de plus de dix ans, et ils

relient ce fait aux modifications du métabolisme osseux et à la prise de poids lors de la gestation : il est alors difficile d'établir des corrélations entre la conformation des mères et des poulains (Santschi et coll. 2006).

Une meilleure connaissance de l'hérédité des caractères morphologiques est nécessaire pour pouvoir améliorer les schémas de sélection appliqués en pratique. Le développement d'outils d'évaluation quantitative, pour obtenir des mesures objectives et répétables, devrait permettre de standardiser et d'homogénéiser les résultats obtenus (van Weeren, Crevier-Denoix 2006; Suontama et coll. 2011).

PARTIE D : Eléments de discussion et perspectives

Les récentes avancées dans les domaines de la génétique et de la génomique équine ont permis de mieux caractériser les affections héréditaires touchant l'appareil locomoteur dans cette espèce. Leurs caractéristiques cliniques, épidémiologiques et génétiques sont exposées ci-dessus. Toutefois, certains éléments constituent un frein à la compréhension et à l'étude de ces pathologies.

I). Limites à l'étude des maladies héréditaires de l'appareil musculo-squelettique chez le cheval

I).1. Des critères d'inclusion souvent propres à chaque étude

La plupart des affections héréditaires de l'appareil locomoteur du cheval ont été étudiées dans plusieurs pays par différents groupes de chercheurs. Il est parfois difficile d'assembler et de comparer les résultats de ces travaux, notamment parce que les maladies étudiées ne sont pas toujours définies de manière univoque et consensuelle. Ainsi, de nombreuses données sur la maladie de stockage des polysaccharides sont issues des travaux de l'équipe de S.J. Valberg (Université du Minnesota, USA) et de celle de B.A. Valentine (Université de l'Etat d'Oregon, USA), mais ces deux équipes ont utilisé pendant plusieurs années des critères histologiques différents, dont la sensibilité et la spécificité n'étaient pas équivalentes, pour diagnostiquer la maladie (McCue, Valberg, Lucio, et coll. 2008). Certaines études portant sur la rhabdomyolyse à l'exercice chez les Pur-sang ne prennent pas en compte le caractère récidivant de l'affection, incluant ainsi probablement dans leurs données les cas de chevaux atteints de rhabdomyolyse sporadique, dont le mécanisme pathogénique est différent (Oki et coll. 2005; Tozaki et coll. 2010). Les preuves de la composante héréditaire du syndrome podotrochléaire reposent toutes sur l'évaluation des anomalies radiographiques de l'os naviculaire, alors que le caractère primaire et le poids pathologique d'une partie d'entre elles ne sont pas établis clairement (Stock, Distl 2006b). En revanche, très peu d'informations sont disponibles dans la littérature scientifique en ce qui concerne l'éventuelle origine génétique des lésions des tissus mous associées à ce syndrome. Parmi les maladies abordées dans les premières parties de cet exposé, l'ostéochondrose constitue le meilleur exemple de la variabilité des critères d'inclusion entre les différentes études : dans les articulations, certains sites sont considérés comme des localisations préférentielles des lésions d'ostéochondrose. Cependant, tous ces sites ne sont pas systématiquement intégrés dans les

analyses statistiques des travaux portant sur cette affection : ainsi, de nombreuses études traitant de l'ostéochondrose des articulations tibio-tarsiennes du cheval ne prennent en compte que les lésions retrouvées sur le relief intermédiaire de la cochlée tibiale, voire celles de la lèvre latérale de la trochlée du talus. Les lésions de la lèvre médiale de cette trochlée, ainsi que des malléoles médiales et latérales, moins fréquentes que les premières citées, sont rarement mentionnées dans les définitions des groupes de chevaux sains et affectés. D'autre part, l'appartenance de certaines lésions à l'entité « ostéochondrose » ne fait pas consensus : c'est le cas des fragments ostéochondraux situés en face palmaire des articulations métacarpo-phalangiennes et en face plantaire des articulations métatarso-phalangiennes. L'ensemble de ces fragments sont donc exclus de la majorité des analyses statistiques portant sur l'ostéochondrose, ou traités à part. Cependant, il semble que certains d'entre eux correspondent à des fragmentations ostéochondrales péri-articulaires consécutives à cette affection (Denoix et coll. 2013).

L'hétérogénéité des critères utilisés pour caractériser les maladies évoquées ci-dessus est en partie due à une connaissance encore incomplète des mécanismes pathogéniques mis en jeu. Il en découle des difficultés pour interpréter et comparer les résultats des différentes études, notamment en ce qui concerne les données de prévalence ou les estimations d'héritabilité.

I).2. Difficultés liées aux caractéristiques de l'espèce équine

Le nombre d'affections de l'appareil musculo-squelettique du cheval dont la composante héréditaire est démontrée et a fait l'objet d'investigations est faible, en particulier lorsqu'on prend pour référence d'autres espèces domestiques. Cela est attribuable aux problèmes pratiques que soulève la mise en place d'études de la transmission génétique des maladies dans l'espèce équine. La gestation de la jument dure environ onze mois et elle aboutit à la naissance d'un seul individu. De plus, la mise à la reproduction des chevaux, en particulier des juments, intervient souvent à la suite d'une carrière sportive longue. L'intervalle entre générations est donc relativement important. Enfin, l'entretien d'un nombre suffisant d'animaux pour pouvoir en tirer des conclusions statistiquement significatives implique des contraintes matérielles et financières plus importantes que pour d'autres espèces. Il est donc compliqué de construire des protocoles permettant l'étude des caractères héréditaires par l'intermédiaire de croisements choisis chez les chevaux.

Par conséquent, la plupart des données concernant l'aspect génétique des maladies sont issues d'études portant sur des cohortes d'animaux construites à partir de la population équine « naturelle ». Des biais de sélection sont dès lors inévitables. Il peut s'agir de biais géographiques, lorsque tous les sujets de l'étude sont localisés dans une zone réduite et ne constituent pas un groupe représentatif de la population globale. Les données exploitées dans certaines études sont obtenues à partir de populations présélectionnées : les travaux de Stock et Distl s'appuient par exemple sur les évaluations de jeunes chevaux de sport allemands commercialisés lors de ventes aux enchères, et dont le statut ostéo-articulaire et le potentiel athlétique sont probablement supérieurs à ceux de la population générale. Ce type de biais de sélection peut influencer sur les résultats de prévalence ainsi que sur les estimations des paramètres génétiques d'un caractère (Albertsdóttir et coll. 2011). Ce genre de travaux apporte néanmoins des informations intéressantes notamment car il permet d'étudier des populations de grande taille nécessaires à l'estimation précise de certains paramètres comme l'héritabilité. En effet, le manque de puissance statistique, lié à un nombre de sujets trop faible, peut contribuer à l'obtention de résultats imprécis, avec des écarts-types importants, ce qui gêne la comparaison entre études.

II). Bilan sur les maladies héréditaires de l'appareil musculo-squelettique connues dans l'espèce équine

II).1. Une connaissance inégale des aspects génétiques des maladies héréditaires du cheval

Les apports des travaux effectués ces dernières décennies dans les domaines de la génétique et de la génomique équines ont permis de mieux comprendre l'origine des maladies héréditaires les plus importantes sur les plans médicaux ou économiques. Toutefois, l'état des connaissances est encore très inégal en fonction de l'affection considérée.

La découverte du caractère familial de la paralysie périodique hyperkaliémique au sein d'une lignée de *Quarter Horses* descendants d'un seul étalon a rapidement été suivie par l'identification de la mutation causant la maladie sur le gène *SCN4A* (Rudolph, Spier, Byrns, Hoffman 1992). Moins de huit années après que les premiers cas aient été décrits (Cox 1985; Steiss, Naylor 1986), un test génétique permettant le dépistage était mis en vente (Spier 1993), puis son utilisation a été rendue obligatoire par l'*American Quarter Horse Association* chez les chevaux susceptibles de porter la mutation. Le déterminisme génétique d'une maladie

comme la myopathie par stockage des polysaccharides de type 1 est lui aussi assez bien connu (McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008). Le caractère héréditaire d'affections telles que l'ostéochondrose, la rhabdomyolyse récidivante induite par l'exercice et le syndrome podotrochléaire a été démontré, et la génomique a fourni des informations intéressantes sur les relations entre le génome du cheval et ces maladies. Cependant, les gènes impliqués dans la pathogénie de celles-ci restent à déterminer, et une étude approfondie des aspects génétiques de ces pathologies est nécessaire afin de concevoir des stratégies pour diminuer leur impact médical et économique.

II).2. Existe-t-il d'autres maladies héréditaires touchant le système musculo-squelettique du cheval ?

A l'heure actuelle, le cheval étant un animal élevé principalement à des fins de sport et de loisir, sa santé et son potentiel athlétique constituent des éléments importants à considérer. Les maladies développées dans cet exposé correspondent aux principales affections héréditaires de l'appareil musculo-squelettique susceptibles de porter atteinte à la fonction de locomotion du cheval, et par conséquent limitant ses capacités sportives. Il existe néanmoins d'autres maladies de l'appareil musculo-squelettique pour lesquelles une prédisposition génétique de certains individus a été évoquée ou démontrée dans l'espèce équine.

Parmi les pathologies affectant le métabolisme musculaire, on trouve par exemple la déficience en enzyme de branchement du glycogène (GBED pour « *glycogen branching enzyme deficiency* »). Il s'agit d'une affection se transmettant selon un mode autosomique récessif, entraînant la mort des individus homozygotes au plus tard après quelques mois de vie. Cette maladie est due à une mutation non-sens du gène *GBE1* codant pour l'enzyme de branchement du glycogène. Les conséquences de la déficience en cette enzyme sont précoces et aboutissent à des avortements ou à des défaillances des organes vitaux si le poulain naît en vie (Finno, Spier, Valberg 2009; Brosnahan, Brooks, Antczak 2010). L'hyperthermie maligne est une autre myopathie potentiellement fatale, due à une mutation du gène *RYR1* chez les chevaux. Celle-ci est à l'origine d'un dysfonctionnement d'une protéine canal pour l'ion calcium conduisant à des perturbations du flux calcique dans les cellules du tissu musculaire strié. Une affection similaire existe chez l'être humain ainsi que dans l'espèce porcine. Les signes cliniques chez le cheval sont déclenchés par l'exposition à des gaz anesthésiques (Aleman 2008).

Les deux myopathies citées ci-dessus n'entraînent pas en premier lieu une altération de la fonction de locomotion du cheval, mais des signes cliniques généraux pouvant être fatals. C'est pourquoi ces affections n'ont pas été développées dans ce travail dont l'objectif est d'aborder les maladies ayant principalement des répercussions sur la fonction de locomotion.

Une origine héréditaire a aussi été évoquée pour l'éparvin, lorsqu'une étude portant sur des Chevaux Islandais a montré que la prévalence de cette ostéo-arthrose dégénérative des articulations distales du tarse était plus élevée au sein de certaines lignées paternelles (Axelsson et coll. 2001). Cependant, les estimations d'héritabilité obtenues par le même groupe d'étude pour les lésions radiographiques d'éparvin n'étaient pas significativement différentes de zéro (Björnsdóttir et coll. 2000). Peu d'autres études ont été menées par la suite pour investiguer le caractère héréditaire de cette affection, dont l'origine génétique n'est pas encore démontrée de manière univoque.

Enfin, il existe plusieurs autres pathologies touchant l'appareil locomoteur pour lesquelles une transmission héréditaire a été suspectée, mais la composante génétique de celles-ci n'a fait l'objet que de rares études. On peut par exemple citer la luxation latérale de la patelle chez les Poneys Shetland, pour laquelle une possible transmission autosomique récessive a été avancée grâce à l'étude de croisements contrôlés au sein d'un troupeau de poneys (Hermans et coll. 1987). Oki et coll. ont par ailleurs estimé l'héritabilité des lésions du tendon fléchisseur superficiel du doigt à environ 0,19 chez les Pur-sang de course (Oki et coll. 2008). Wijnberg et coll. quant à eux ont évoqué le possible rôle causal d'une mutation faux-sens du gène *CLCN1* chez un poney *New Forest* atteint de myotonie congénitale (Wijnberg et coll. 2012).

L'intérêt grandissant envers les affections génétiques équinnes et l'importance de la fonction de locomotion vis-à-vis de l'utilisation de cette espèce devraient mener à l'avenir à découvrir le rôle de l'hérédité dans d'autres maladies que celles traitées dans cet exposé.

III). Perspectives

III).1. Génomique et maladies : limites de la détection des QTL et perspectives

Les progrès récents des connaissances sur le génome du cheval ont permis l'utilisation de méthodes telles que les études d'association pangénomiques pour tenter de mieux comprendre les aspects génétiques de certaines affections de l'appareil locomoteur. Un nombre modéré de régions génomiques potentiellement associées aux lésions d'ostéochondrose chez les chevaux a ainsi pu être mis en évidence. Cependant, leurs

localisations sur le génome équin sont encore relativement imprécises. De plus, les QTL détectés grâce à ces différents travaux ne semblent que rarement correspondre (Orr et coll. 2013). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces constatations. Il se pourrait que le déterminisme génétique de l'ostéochondrose soit propre à chacune des races étudiées, voire même aux sous-populations sur lesquelles ces travaux sont basés. Dans ce type d'études, le nombre et la localisation des QTL détectés dépendent fortement du seuil de significativité choisi. Le défaut de puissance statistique des études et les différences de définition des phénotypes entre celles-ci doivent aussi être pris en compte. La possibilité que certaines de ces régions génomiques associées à l'ostéochondrose correspondent à des faux positifs a été évoquée (Corbin et coll. 2011).

L'amélioration des outils que la génomique met à disposition des chercheurs et les informations apportées par les premières études d'association pangénomiques devraient cependant permettre de continuer à préciser et à rechercher des associations entre les affections ayant une composante héréditaire et certaines régions du génome au cours des années à venir.

Lors de l'étude d'une maladie au déterminisme génétique complexe, l'étape suivant la mise en évidence de QTL liés à celle-ci est la recherche au sein de ces derniers de gènes candidats dont une mutation dans la séquence codante ou les séquences régulatrices pourrait expliquer la survenue de l'affection. Cette méthode s'est révélée efficace dans le cas de la myopathie par stockage des polysaccharides de type 1, pour laquelle elle a conduit à la mise en évidence de la mutation causale au sein du gène *GYS1* (McCue, Valberg, Miller, et coll. 2008). Bien que plusieurs équipes aient proposé des gènes candidats à proximité des QTL associés aux lésions d'ostéochondrose, peu de travaux ont été menés pour évaluer le rôle de ces gènes. A ce jour, aucun gène participant à la pathogénie des lésions d'ostéochondrose n'a encore été identifié. Il semble qu'une amélioration de la localisation des QTL potentiels soit nécessaire pour permettre la recherche et l'étude de gènes candidats impliqués dans cette affection.

III).2. Stratégies et possibilités en termes de sélection

L'objectif des recherches sur les affections héréditaires chez le cheval est de pouvoir utiliser les données obtenues pour établir des stratégies de lutte contre les conséquences négatives de ces maladies sur un plan médical (santé de l'individu, bien-être animal), sportif (performances et longévité des chevaux athlètes) ainsi qu'économique (valeur pécuniaire des chevaux commercialisés).

La diminution de la prévalence des affections héréditaires peut être obtenue grâce à des programmes de sélection des individus reproducteurs en fonction de leur statut vis-à-vis de celles-ci. L'estimation de paramètres génétiques comme l'héritabilité d'un caractère ou le calcul des valeurs génétiques de chaque individu permettent de prévoir quelle sera l'efficacité de tels schémas de sélection. Par exemple, les simulations effectuées par Pieramati et coll. au sein de la population de chevaux *Maremmano* montrent qu'il est possible d'obtenir une diminution rapide de la prévalence des lésions d'*osteocondrosis dissecans* en sélectionnant comme reproducteurs des animaux qui en sont indemnes (Pieramati et coll. 2003).

Si l'objectif est d'obtenir un progrès génétique concernant plusieurs caractères différents, il est nécessaire de connaître les corrélations génétiques entre ceux-ci pour construire une stratégie de sélection efficace. Les travaux de Stock et Distl chez les chevaux de sport allemands prouvent la nécessité d'établir des programmes prenant à la fois en compte le statut ostéo-articulaire, les indices de performances et les scores de conformation des individus. Ainsi, un progrès génétique peut être obtenu simultanément pour les trois types de caractères (Stock, Distl 2005, 2008).

Cependant, la connaissance du déterminisme génétique d'une affection ne garantit pas que la prévalence de celle-ci soit amenée à diminuer. Malgré la mise en évidence rapide de la mutation à l'origine de la paralysie périodique hyperkaliémique, l'utilisation pour la reproduction des descendants de l'étalon Impressive, premier porteur de la mutation, a continué, probablement en raison du succès de ces chevaux lors de certaines compétitions. Cela a abouti à une dissémination très large de la mutation dans la population de *Quarter Horses* en quelques générations. C'est pourquoi l'*American Quarter Horse Association* a mis en place un génotypage obligatoire des individus potentiellement porteurs afin de les exclure de la reproduction (Spier 2006; Spier, Hoffman 2008). Cela illustre la difficulté de lutter contre les maladies héréditaires, notamment lorsque les reproducteurs concernés ont du succès en compétition, comme c'est aussi le cas pour certains chevaux transmettant la myopathie par stockage de polysaccharides de type 1 (Johlig et coll. 2011). Le fait que certains individus

prédisposés apparaissent cliniquement sains entrave l'efficacité des programmes de sélection contre des maladies comme la PSSM ou l'ostéochondrose (van Weeren 2012). En pratique, l'intensité de la sélection est plus importante en ce qui concerne les étalons, car un nombre limité de mâles saillissent un grand nombre de juments. Il faut donc examiner au préalable les conséquences des schémas de sélection afin d'éviter une perte importante de variabilité génétique due à la pression de sélection exercée sur les reproducteurs, et notamment sur les individus mâles. A titre d'exemple, les futurs étalons Selle Français sont soumis à un dépistage radiographique systématique des principales affections ostéo-articulaires avant d'être approuvés pour la monte.

Les stratégies de sélection basées sur les données issues de la génomique sont appelées à se développer et pourraient inclure des informations relatives à la prédisposition génétique des individus pour certaines maladies, grâce notamment à la possibilité de génotypage à partir de puces de marqueurs moléculaires. Cela devrait permettre de sélectionner des reproducteurs plus jeunes, et donc de réduire l'intervalle entre générations qui est important chez le cheval, résultant en une augmentation de la vitesse du progrès génétique (Haberland et coll. 2012).

CONCLUSION

L'intégrité et la bonne santé de l'appareil locomoteur du cheval présentent de nos jours une grande importance en raison de l'utilisation de cet animal par l'homme à des fins sportives et de loisirs. Certaines affections, comme l'ostéochondrose, diminuent de plus la valeur commerciale des chevaux, et ce même si les individus atteints ne présentent pas de signes cliniques. Le but de ce travail est de dresser un inventaire des connaissances actuelles concernant les aspects cliniques, épidémiologiques et génétiques des principales maladies transmissibles touchant l'appareil musculo-squelettique du cheval. Le nombre de ces affections dont le caractère héréditaire est démontré et a fait l'objet d'études est limité dans l'espèce équine. Celles-ci illustrent néanmoins la diversité des modes possibles de transmission des défauts génétiques.

Certaines maladies, comme la paralysie périodique hyperkaliémique et la myopathie par stockage des polysaccharides de type 1, sont monogéniques. Leur transmission suit les lois de la génétique dite mendélienne. Cela a facilité la compréhension des mécanismes qu'elles mettent en jeu et a permis d'identifier et de caractériser précisément les mutations génétiques qui en sont à l'origine. D'autres pathologies, comme l'ostéochondrose, sont soumises à l'influence de nombreux facteurs, tant génétiques qu'environnementaux, et les modalités exactes de leur transmission sont encore mal comprises. Des travaux menés au sein de différentes races de chevaux ont cependant mis en évidence le rôle de certaines régions du génome équin vis-à-vis de la susceptibilité à ces maladies. Des études plus approfondies sont nécessaires afin de déterminer leur origine au niveau moléculaire. C'est aussi le cas en ce qui concerne la rhabdomyolyse récidivante induite à l'exercice chez les Pur-sang ainsi que le syndrome podotrochléaire. Enfin, une prédisposition génétique a été démontrée vis-à-vis de certains défauts de conformation des membres qui ont des répercussions sur le risque de boiterie et le potentiel sportif.

Les progrès effectués à une vitesse galopante au cours de la dernière décennie, notamment dans le domaine de la génomique, contribuent à la compréhension grandissante des aspects génétiques et moléculaires de nombreuses maladies héréditaires chez le cheval. Les outils ainsi développés et les données accumulées devraient permettre à l'avenir de continuer à découvrir et à préciser les causes de ce type d'affections, générant d'intéressantes perspectives quant au développement de tests de dépistage et à l'amélioration de programmes de sélection mis en place par les associations de races.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

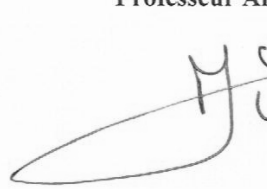

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, **Gabriel CUEVAS-RAMOS**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **SERRES Edouard** intitulée « *Principales affections héréditaires de l'appareil locomoteur du cheval état de l'art et perspectives.* » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 18 novembre 2013
Docteur **Gabriel CUEVAS-RAMOS**
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse




Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Professeur **Alain MILON**

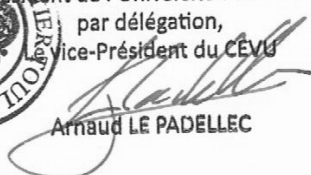



Vu :
Le Président du jury :
Professeur **Bettina COUDERC**



Vu et autorisation de l'impression :
Le Président de l'Université
Paul Sabatier
Professeur **Bertrand MONTHUBERT**



Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
Vice-Président du CEVU

Arnaud LE PADELLEC

M. Edouard SERRES
a été admis(e) sur concours en : 2008
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 21/06/2012
a validé son année d'approfondissement le : 11/07/2013
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

Références bibliographiques

- ALBERTSDÓTTIR, E, ERIKSSON, S, SIGURDSSON, A et ÁRNASON, T, 2011. Genetic analysis of 'breeding field test status' in Icelandic horses. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. avril 2011. Vol. 128, n° 2, pp. 124-132.
- ALEMAN, M, 2008. A review of equine muscle disorders. *Neuromuscular Disorders*. avril 2008. Vol. 18, n° 4, pp. 277-287.
- ANDERSON, T M, MCILWRAITH, C W et DOUAY, P, 2004. The role of conformation in musculoskeletal problems in the racing Thoroughbred. *Equine veterinary journal*. 2004. Vol. 36, n° 7, pp. 571-575.
- ANDERSON, T M et MCILWRAITH, C W, 2004. Longitudinal development of equine conformation from weanling to age 3 years in the Thoroughbred. *Equine veterinary journal*. 2004. Vol. 36, n° 7, pp. 563-570.
- ANNANDALE, E J, VALBERG, S J et ESSÉN-GUSTAVSSON, B, 2005. Effects of submaximal exercise on adenine nucleotide concentrations in skeletal muscle fibers of horses with polysaccharide storage myopathy. *American journal of veterinary research*. mai 2005. Vol. 66, n° 5, pp. 839-845.
- ANNANDALE, E J, VALBERG, S J, MICKELSON, J R et SEAQUIST, E R, 2004. Insulin sensitivity and skeletal muscle glucose transport in horses with equine polysaccharide storage myopathy. *Neuromuscular Disorders*. octobre 2004. Vol. 14, n° 10, pp. 666-674.
- AUER, J A et RECHENBERG, B von, 2012. Chapter 89 - Subchondral Bone Cysts. In : *Equine Surgery (Fourth Edition)*. Fourth Edition. Saint Louis : W.B. Saunders. pp. 1255 - 1263. ISBN 978-1-4377-0867-7.
- AUER, J A, 2012. Chapter 86 - Angular Limb Deformities. In : *Equine Surgery (Fourth Edition)*. Fourth Edition. Saint Louis : W.B. Saunders. pp. 1201 - 1221. ISBN 978-1-4377-0867-7.
- AUSTBØ, L, RØED, K H, DOLVIK, N I et SKRETTING, G, 2010. Identification of Differentially Expressed Genes Associated with Osteochondrosis in Standardbred Horses Using RNA Arbitrarily Primed PCR. *Animal Biotechnology*. 12 avril 2010. Vol. 21, n° 2, pp. 135-139.
- AXELSSON, M., BJØRNSDOTTIR, S., EKSELL, P., HÄGGSTRÖM, J., SIGURDSSON, H. et CARLSTEN, J., 2001. Risk factors associated with hindlimb lameness and degenerative joint disease in the distal tarsus of Icelandic horses. *Equine Veterinary Journal*. 2001. Vol. 33, n° 1, pp. 84-90.
- BACCARIN, R Y, PEREIRA, M A, RONCATI, N V, BERGAMASCHI, R R et HAGEN, S C F, 2012. Development of osteochondrosis in Lusitano foals: A radiographic study. *The Canadian Veterinary Journal*. octobre 2012. Vol. 53, n° 10, pp. 1079-1084.
- BAETGE, C L, 2007. Anesthesia case of the month. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007. Vol. 230, n° 1, pp. 33-36.
- BAILEY, J E, PABLO, L et HUBBELL, J A, 1996. Hyperkalemic periodic paralysis episode during halothane anesthesia in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. juin 1996. Vol. 208, n° 11, pp. 1859-1865.
- BAIRD, J D, VALBERG, S J, ANDERSON, S M, MCCUE, M E et MICKELSON, J R, 2010. Presence of the glycogen synthase 1 (GYS1) mutation causing type 1 polysaccharide storage myopathy in continental European draught horse breeds. *Veterinary Record*. 12 novembre 2010. Vol. 167, n° 20, pp. 781-784.
- BANNASCH, D, 2008. Genetic Testing and the Future of Equine Genomics. *Journal of Equine Veterinary Science*. novembre 2008. Vol. 28, n° 11, pp. 645-649.
- BARR, A R, 1994. Carpal conformation in relation to carpal chip fracture. *The Veterinary record*. 18 juin 1994. Vol. 134, n° 25, pp. 646-650.
- BARREY, E, JAYR, L, MUCHER, E, GOSPODNETIC, S, JOLY, F, BENECH, P, ALIBERT, O, GIDROL, X, MATA, X, VAIMAN, A et GUÉRIN, G, 2012. Transcriptome analysis of muscle in horses suffering from recurrent exertional rhabdomyolysis revealed energetic pathway alterations and disruption in the cytosolic calcium regulation: Metabolic disruption in recurrent exertional rhabdomyolysis. *Animal Genetics*. juin 2012. Vol. 43, n° 3, pp. 271-281.

- BARREY, E, MUCHER, E, JEANSOULE, N, LARCHER, T, GUIGAND, L, HERSZBERG, B, CHAFFAUX, S, GUÉRIN, G, MATA, X, BENECH, P, CANALE, M, ALIBERT, O, MALTERE, P et GIDROL, X, 2009. Gene expression profiling in equine polysaccharide storage myopathy revealed inflammation, glycogenesis inhibition, hypoxia and mitochondrial dysfunctions. *BMC Veterinary Research*. 2009. Vol. 5, n° 1, pp. 29.
- BAXTER, G M, STASHAK, T S et HILL, C, 2011. Chapter 2 : Conformation and Movement. In : BAXTER, G M, *Adams and Stashak's Lameness in Horses*. 6th edition. Wiley-Blackwell. pp. 73-108. ISBN 9780470961773.
- BECKER, A C, STOCK, K F et DISTL, O, 2012. Correlations of unfavorable movement characteristics in warmblood foals and mares with routinely assessed conformation and performance traits. *Animal*. 6 juillet 2012. Vol. 7, n° 01, pp. 11-21.
- BEECH, J, 2000. Equine muscle disorders 1: Chronic intermittent rhabdomyolysis. *Equine Veterinary Education*. 2000. Vol. 12, n° 3, pp. 163-167.
- BJÖRNSDÓTTIR, Sigrí, ÁRNASON, Thorvaldur, AXELSSON, Mats, EKSELL, Per et CARLSTEN, Johan, 2000. The heritability of degenerative joint disease in the distal tarsal joints in Icelandic horses. *Livestock Production Science*. 2000. Vol. 63, n° 1, pp. 77-83.
- BOS, H, VAN DER MEIJ, G J W et DIK, K J, 1986. Heredity of navicular disease. *Veterinary Quarterly*. janvier 1986. Vol. 8, n° 1, pp. 68-72.
- BOWLING, A T, BYRNS, G et SPIER, S J, 1996. Evidence for a single pedigree source of the hyperkalemic periodic paralysis susceptibility gene in quarter horses. *Animal genetics*. août 1996. Vol. 27, n° 4, pp. 279-281.
- BRÖJER, J T, ESSÉN-GUSTAVSSON, B, ANNANDALE, E J et VALBERG, S J, 2006. Proglycogen, macroglycogen, glucose, and glucose-6-phosphate concentrations in skeletal muscles of horses with polysaccharide storage myopathy performing light exercise. *American journal of veterinary research*. 2006. Vol. 67, n° 9, pp. 1589-1594.
- BROSNAHAN, M. M., BROOKS, S. A. et ANTCZAK, D. F., 2010. Equine clinical genomics: A clinician's primer. *Equine Veterinary Journal*. octobre 2010. Vol. 42, n° 7, pp. 658-670.
- CARLSON, C S, CULLINS, L D et MEUTEN, D J, 1995. Osteochondrosis of the Articular-Epiphyseal Cartilage Complex in Young Horses: Evidence for a Defect in Cartilage Canal Blood Supply. *Veterinary Pathology*. 1 novembre 1995. Vol. 32, n° 6, pp. 641-647.
- CARR, E A, SPIER, S J, KORTZ, G D et HOFFMAN, E P, 1996. Laryngeal and pharyngeal dysfunction in horses homozygous for hyperkalemic periodic paralysis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 août 1996. Vol. 209, n° 4, pp. 798-803.
- CHIARADIA, E, PEPE, M, TARTAGLIA, M, SCOPETTA, F, D'AMBROSIO, C, RENZONE, G, AVELLINI, L, MORICONI, F, GAITI, A, BERTUGLIA, A, BECCATI, F et SCALONI, A, 2012. Gambling on putative biomarkers of osteoarthritis and osteochondrosis by equine synovial fluid proteomics. *Journal of Proteomics*. juillet 2012. Vol. 75, n° 14, pp. 4478-4493.
- CHURCH, S, 1995. Hyperkalaemic periodic paralysis in Australian quarter horses. *Australian veterinary journal*. août 1995. Vol. 72, n° 8, pp. 314-316.
- COLGAN, S, REECE, R et HUGHES, K J, 2006. Polysaccharide storage myopathy in an Australian Quarter Horse. *Australian veterinary journal*. décembre 2006. Vol. 84, n° 12, pp. 436-438.
- COLLINDER, E, LINDHOLM, A et RASMUSON, M, 1997. Genetic markers in standardbred trotters susceptible to the rhabdomyolysis syndrome. *Equine veterinary journal*. mars 1997. Vol. 29, n° 2, pp. 117-120.
- CORBIN, L J, BLOTT, S C, SWINBURNE, J E, SIBBONS, C, FOX-CLIPSHAM, L Y, HELWEGEN, M, PARKIN, T D H, NEWTON, J R, BRAMLAGE, L R, MCILWRAITH, C W, BISHOP, S, WOOLLIAMS, J A et VAUDIN, M, 2011. A genome-wide association study of osteochondritis dissecans in the Thoroughbred. *Mammalian Genome*. 4 novembre 2011. Vol. 23, n° 3-4, pp. 294-303.
- CORNICK, J L, SEAHORN, T L et HARTSFIELD, S M, 1994. Hyperthermia during isoflurane anaesthesia in a horse with suspected hyperkalaemic periodic paralysis. *Equine veterinary journal*. novembre 1994. Vol. 26, n° 6, pp. 511-514.

- COX, J H et DEBOWES, R M, 1990. Episodic weakness caused by hyperkalemic periodic paralysis in horses. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*. janvier 1990. Vol. 12, n° 1, pp. 83-88.
- COX, J H, 1985. An episodic weakness in four horses associated with intermittent serum hyperkalemia and the similarity of the disease to hyperkalemic periodic paralysis in man. In : *Proceedings 31st Annual Convention of the AAEP*. 1985. pp. 383-391.
- COX, J H, 1993. Hyperkalaemic periodic paralysis: diagnosing the disease in the headlines. *Equine veterinary journal*. mai 1993. Vol. 25, n° 3, pp. 174-177.
- DE LA CORTE, F D, VALBERG, S J, MACLEAY, J M et MICKELSON, J R, 2002. Developmental onset of polysaccharide storage myopathy in 4 Quarter Horse foals. *Journal of veterinary internal medicine*. octobre 2002. Vol. 16, n° 5, pp. 581-587.
- DE LA CORTE, F D, VALBERG, S J, MACLEAY, J M, WILLIAMSON, S E et MICKELSON, J R, 1999. Glucose uptake in horses with polysaccharide storage myopathy. *American journal of veterinary research*. avril 1999. Vol. 60, n° 4, pp. 458-462.
- DE LA CORTE, F D, VALBERG, S J, MICKELSON, J R et HOWER-MORITZ, M, 1999. Blood glucose clearance after feeding and exercise in polysaccharide storage myopathy. *Equine veterinary journal. Supplement*. 1999. Vol. 30, pp. 324.
- DENOIX, J M, JEFFCOTT, L B, MCILWRAITH, C W et VAN WEEREN, P R, 2013. A review of terminology for equine juvenile osteochondral conditions (JOCC) based on anatomical and functional considerations. *The Veterinary Journal*. juillet 2013. Vol. 197, n° 1, pp. 29-35.
- DENOIX, J M, 2000. *The Equine Distal Limb: An Atlas of Clinical Anatomy and Comparative Imaging*. Manson Publishing Limited. ISBN 9781840765267.
- DENOIX, J M, 2001. *Extérieur et examen physique du cheval - Polycopié de cours, année d'approfondissement en Pathologies de Equidés*. 2001. Cirale - ENVA.
- DIERKS, C, KOMM, K, LAMPE, V et DISTL, O, 2010. Fine mapping of a quantitative trait locus for osteochondrosis on horse chromosome 2: Fine mapping of an equine OC-QTL. *Animal Genetics*. décembre 2010. Vol. 41, pp. 87-90.
- DIERKS, C, LÖHRING, K, LAMPE, V, WITTEWER, C, DRÖGEMÜLLER, C et DISTL, O, 2007. Genome-wide search for markers associated with osteochondrosis in Hanoverian warmblood horses. *Mammalian Genome*. 29 septembre 2007. Vol. 18, n° 10, pp. 739-747.
- DIESTERBECK, U S, HERTSCH, B et DISTL, O, 2007. Genome-wide search for microsatellite markers associated with radiologic alterations in the navicular bone of Hanoverian warmblood horses. *Mammalian Genome*. 6 juin 2007. Vol. 18, n° 5, pp. 373-381.
- DIK, K J, ENZERINK, E et WEEREN, P R, 1999. Radiographic development of osteochondral abnormalities, in the hock and stifle of Dutch Warmblood foals, from age 1 to 11 months. *Equine Veterinary Journal*. 1999. Vol. 31, n° S31, pp. 9-15.
- DIK, K J et VAN DEN BROEK, J, 1995. Role of navicular bone shape in the pathogenesis of navicular disease: a radiological study. *Equine veterinary journal*. septembre 1995. Vol. 27, n° 5, pp. 390-393.
- DISTL, O, 2013a. The genetics of equine osteochondrosis. *The Veterinary Journal*. juillet 2013. Vol. 197, n° 1, pp. 13-18.
- DISTL, O, 2013b. Genomics of skeletal disorders. In : *Equine Genomics*. Wiley-Blackwell. pp. 187-198. ISBN 9781118522134.
- DOLVIK, N I et KLEMETSDAL, G, 1994. Arthritis in the carpal joints of Norwegian trotter — heritability, effects of inbreeding and conformation. *Livestock Production Science*. août 1994. Vol. 39, n° 3, pp. 283-290.
- DOLVIK, N I et KLEMETSDAL, G, 1999. Conformational Traits of Norwegian Cold-blooded Trotters: Heritability and the Relationship with Performance. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section A - Animal Science*. janvier 1999. Vol. 49, n° 3, pp. 156-162.

- DRANCHAK, P K, LEIPER, F C, VALBERG, S J, PIERCY, R J, CARLING, D, MCCUE, M E et MICKELSON, J R, 2007. Biochemical and genetic evaluation of the role of AMP-activated protein kinase in polysaccharide storage myopathy in Quarter Horses. *American journal of veterinary research*. 2007. Vol. 68, n° 10, pp. 1079–1084.
- DRANCHAK, P K, VALBERG, S J, ONAN, G W, GALLANT, E M, BINNS, M M, SWINBURNE, J U et MICKELSON, J R, 2006. Exclusion of linkage of the RYR1, CACNA1S, and ATP2A1 genes to recurrent exertional rhabdomyolysis in Thoroughbreds. *American journal of veterinary research*. 2006. Vol. 67, n° 8, pp. 1395–1400.
- DRANCHAK, P K, VALBERG, S J, ONAN, G W, GALLANT, E M, MACLEAY, J M, MCKENZIE, E C, LA CORTE, F D, EKENSTEDT, K et MICKELSON, J R, 2005. Inheritance of recurrent exertional rhabdomyolysis in Thoroughbreds. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2005. Vol. 227, n° 5, pp. 762–767.
- DUCRO, B J, BOVENHUIS, H et BACK, W, 2009. Heritability of foot conformation and its relationship to sports performance in a Dutch Warmblood horse population. *Equine Veterinary Journal*. février 2009. Vol. 41, n° 2, pp. 139-143.
- DUCRO, B J, GORISSEN, B, ELDIK, P et BACK, W, 2009. Influence of foot conformation on duration of competitive life in a Dutch Warmblood horse population. *Equine Veterinary Journal*. février 2009. Vol. 41, n° 2, pp. 144-148.
- DYSON, S, MURRAY, R, SCHRAMME, M et BLUNDEN, T, 2011. Current concepts of navicular disease. *Equine Veterinary Education*. janvier 2011. Vol. 23, n° 1, pp. 27-39.
- DYSON, S, 2011. Radiological interpretation of the navicular bone. *Equine Veterinary Education*. février 2011. Vol. 23, n° 2, pp. 73-87.
- EGENVALL, A, LÖNNELL, C et ROEPSTORFF, L, 2009. Analysis of morbidity and mortality data in riding school horses, with special regard to locomotor problems. *Preventive Veterinary Medicine*. mars 2009. Vol. 88, n° 3, pp. 193-204.
- ESTILL, C T et VALENTINE, B A, 2007. Severe rhabdomyolysis due to polysaccharide storage myopathy in an Arabian mare. *Equine Veterinary Education*. 1 avril 2007. Vol. 19, n° 3, pp. 139-142.
- FINNO, C J, SPIER, S J et VALBERG, S J, 2009. Equine diseases caused by known genetic mutations. *The Veterinary Journal*. mars 2009. Vol. 179, n° 3, pp. 336-347.
- FIRSHMAN, A M, BAIRD, J D et VALBERG, S J, 2005. Prevalences and clinical signs of polysaccharide storage myopathy and shivers in Belgian draft horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2005. Vol. 227, n° 12, pp. 1958–1964.
- FIRSHMAN, A M, VALBERG, S J, BAIRD, J D, HUNT, L et DIMAURO, S, 2008. Insulin sensitivity in Belgian horses with polysaccharide storage myopathy. *American journal of veterinary research*. 2008. Vol. 69, n° 6, pp. 818–823.
- FIRSHMAN, A M, VALBERG, S J, BENDER, J B, ANNANDALE, E J et HAYDEN, D W, 2006. Comparison of Histopathologic Criteria and Skeletal Muscle Fixation Techniques for the Diagnosis of Polysaccharide Storage Myopathy in Horses. *Veterinary Pathology*. 1 mai 2006. Vol. 43, n° 3, pp. 257-269.
- FIRSHMAN, A M, VALBERG, S J, BENDER, J B et FINNO, C J, 2003. Epidemiologic characteristics and management of polysaccharide storage myopathy in Quarter Horses. *American journal of veterinary research*. octobre 2003. Vol. 64, n° 10, pp. 1319-1327.
- FRITZ, K L, MCCUE, M E, VALBERG, S J, RENDAHL, A K et MICKELSON, J R, 2012. Genetic mapping of recurrent exertional rhabdomyolysis in a population of North American Thoroughbreds. *Animal Genetics*. décembre 2012. Vol. 43, n° 6, pp. 730-738.
- GNAGEY, L, CLAYTON, H M et LANOVAZ, J L, 2006. Effect of standing tarsal angle on joint kinematics and kinetics. *Equine Veterinary Journal*. novembre 2006. Vol. 38, n° 7, pp. 628-633.
- GRONDAHL, A M et DOLVIK, N I, 1993. Heritability estimations of osteochondrosis in the tibiotarsal joint and of bony fragments in the palmar/plantar portion of the metacarpo- and metatarsophalangeal joints of horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juillet 1993. Vol. 203, n° 1, pp. 101-104.

- GRØNDAHL, A M et ENGELAND, A, 1995. Influence of radiographically detectable orthopedic changes on racing performance in standardbred trotters. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 avril 1995. Vol. 206, n° 7, pp. 1013-1017.
- GUGLICK, M A, MACALLISTER, C G et BREAZILE, J E, 1996. Laryngospasm, dysphagia, and emaciation associated with hyperkalemic periodic paralysis in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juillet 1996. Vol. 209, n° 1, pp. 115-117.
- HABERLAND, A. M., KÖNIG VON BORSTEL, U., SIMIANER, H. et KÖNIG, S., 2012. Integration of genomic information into sport horse breeding programs for optimization of accuracy of selection. *animal*. 21 mars 2012. Vol. 6, n° 09, pp. 1369-1376.
- HANNA, W J, TSUSHIMA, R G, SAH, R, MCCUTCHEON, L J, MARBAN, E et BACKX, P H, 1996. The equine periodic paralysis Na⁺ channel mutation alters molecular transitions between the open and inactivated states. *The Journal of physiology*. 1996. Vol. 497, n° Pt 2, pp. 349-364.
- HERMANS, W. A., KERSJES, A. W., VAN DER MEY, G. J. W. et DIK, K. J., 1987. Investigation into the heredity of congenital lateral patellar (sub) luxation in the Shetland pony. *Veterinary Quarterly*. janvier 1987. Vol. 9, n° 1, pp. 1-8.
- HERSZBERG, B, MCCUE, M E, LARCHER, T, MATA, X, VAIMAN, A, CHAFFAUX, S, CHÉREL, Y, VALBERG, S J, MICKELSON, J R et GUÉRIN, G, 2009. A GYS1 gene mutation is highly associated with polysaccharide storage myopathy in Cob Normand draught horses. *Animal Genetics*. février 2009. Vol. 40, n° 1, pp. 94-96.
- HOLMSTRÖM, M, MAGNUSSON, L E et PHILIPSSON, J, 1990. Variation in conformation of Swedish warmblood horses and conformational characteristics of élite sport horses. *Equine veterinary journal*. mai 1990. Vol. 22, n° 3, pp. 186-193.
- HORSE GENOME PROJECT, 2011. Horse Genome Project. [en ligne]. 2011. [Consulté le 7 mai 2013]. Disponible à l'adresse : <http://www.uky.edu/Ag/Horsemap/welcome.html>
- HUNT, L M, VALBERG, S J, STEFFENHAGEN, K et MCCUE, M E, 2008. An epidemiological study of myopathies in Warmblood horses. *Equine Veterinary Journal*. mars 2008. Vol. 40, n° 2, pp. 171-177.
- INSTITUT DE L'ÉLEVAGE, 2011. *La révolution génomique animale*. Editions France Agricole. Univers agricole. ISBN 9782855571812.
- ISGREN, C M, UPJOHN, M M, FERNANDEZ-FUENTE, M, MASSEY, C, POLLOTT, G, VERHEYEN, K L P et PIERCY, R J, 2010. Epidemiology of Exertional Rhabdomyolysis Susceptibility in Standardbred Horses Reveals Associated Risk Factors and Underlying Enhanced Performance. *PLoS ONE*. 14 juillet 2010. Vol. 5, n° 7, pp. e11594. DOI 10.1371/journal.pone.0011594.
- JEFFCOTT, L B, 1991. Osteochondrosis in the horse--searching for the key to pathogenesis. *Equine veterinary journal*. septembre 1991. Vol. 23, n° 5, pp. 331-338.
- JOHLIG, L, VALBERG, S J, MICKELSON, J R, KLUKOWSKA, J, REUSSER, H R, STRAUB, R et GERBER, V, 2011. Epidemiological and genetic study of exertional rhabdomyolysis in a Warmblood horse family in Switzerland. *Equine Veterinary Journal*. mars 2011. Vol. 43, n° 2, pp. 240-245.
- JÖNSSON, L, DALIN, G, EGENVALL, A, NÄSHOLM, A, ROEPSTORFF, L et PHILIPSSON, J, 2011. Equine hospital data as a source for study of prevalence and heritability of osteochondrosis and palmar/plantar osseous fragments of Swedish Warmblood horses. *Equine Veterinary Journal*. novembre 2011. Vol. 43, n° 6, pp. 695-700.
- JØRGENSEN, H S, PROSCHOWSKY, H, FALK-RØNNE, J, WILLEBERG, P et HESSELHOLT, M, 1997. The significance of routine radiographic findings with respect to subsequent racing performance and longevity in standardbred trotters. *Equine veterinary journal*. janvier 1997. Vol. 29, n° 1, pp. 55-59.
- JUSSIAU, R, MONTMÉAS, L et PAPET, A, 2006. *Amélioration génétique des animaux d'élevage: Bases scientifiques, sélection et croisements*. Éducagri éd. ISBN 9782844444790.
- KOENEN, E P C, VAN VELDHUIZEN, A E et BRASCAMP, E W, 1995. Genetic parameters of linear scored conformation traits and their relation to dressage and show-jumping performance in the Dutch Warmblood Riding Horse population. *Livestock Production Science*. 1995. Vol. 43, n° 1, pp. 85-94.

- LAMPE, V, DIERKS, C et DISTL, O, 2009a. Refinement of a quantitative trait locus on equine chromosome 5 responsible for fetlock osteochondrosis in Hanoverian warmblood horses. *Animal Genetics*. août 2009. Vol. 40, n° 4, pp. 553-555.
- LAMPE, V, DIERKS, C et DISTL, O, 2009b. Refinement of a quantitative gene locus on equine chromosome 16 responsible for osteochondrosis in Hanoverian warmblood horses. *Animal*. 31 juillet 2009. Vol. 3, n° 09, pp. 1224.
- LAMPE, V, DIERKS, C, KOMM, K et DISTL, O, 2009. Identification of a new quantitative trait locus on equine chromosome 18 responsible for osteochondrosis in Hanoverian warmblood horses. *Journal of Animal Science*. 14 août 2009. Vol. 87, n° 11, pp. 3477-3481.
- LARCHER, T, HERSZBERG, B, MOLON-NOBLOT, S, GUIGAND, L, CHAFFAUX, S, GUERIN, G et CHEREL, Y, 2008. Polysaccharide Storage Myopathy in Cob Normand Draft Horses. *Veterinary Pathology*. 1 mars 2008. Vol. 45, n° 2, pp. 154-158.
- LAVERTY, S et GIRARD, C, 2013. Pathogenesis of epiphyseal osteochondrosis. *The Veterinary Journal*. juillet 2013. Vol. 197, n° 1, pp. 3-12.
- LAWS, E G, RICHARDSON, D W, ROSS, M W et MOYER, W, 1993. Racing performance of standardbreds after conservative and surgical treatment for tarsocrural osteochondrosis. *Equine veterinary journal*. mai 1993. Vol. 25, n° 3, pp. 199-202.
- LENTZ, L R, VALBERG, S J, BALOG, E M, MICKELSON, J R et GALLANT, E M, 1999. Abnormal regulation of muscle contraction in horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *American journal of veterinary research*. août 1999. Vol. 60, n° 8, pp. 992-999.
- LENTZ, L R, VALBERG, S J, HEROLD, L V, ONAN, G W, MICKELSON, J R et GALLANT, E M, 2002. Myoplasmic calcium regulation in myotubes from horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *American journal of veterinary research*. décembre 2002. Vol. 63, n° 12, pp. 1724-1731.
- LEPEULE, J, BAREILLE, N, ROBERT, C, EZANNO, P, VALETTE, J P, JACQUET, S, BLANCHARD, G, DENOIX, J M et SEEGER, H, 2009. Association of growth, feeding practices and exercise conditions with the prevalence of Developmental Orthopaedic Disease in limbs of French foals at weaning. *Preventive Veterinary Medicine*. juin 2009. Vol. 89, n° 3-4, pp. 167-177.
- LEPEULE, J, BAREILLE, N, VALETTE, J P, SEEGER, H, JACQUET, S, DENOIX, J M et ROBERT, C, 2008. Developmental orthopaedic disease in limbs of foals: between-breed variations in the prevalence, location and severity at weaning. *Animal*. 10 janvier 2008. Vol. 2, n° 02, pp. 284-291.
- LOPES, M S, DIESTERBECK, U, DA CÂMARA MACHADO, A et DISTL, O, 2009. Fine mapping a quantitative trait locus on horse chromosome 2 associated with radiological signs of navicular disease in Hanoverian warmblood horses. *Animal Genetics*. décembre 2009. Vol. 40, n° 6, pp. 955-957.
- LOPES, M S, DIESTERBECK, U, DA CÂMARA MACHADO, A et DISTL, O, 2010. Refinement of quantitative trait loci on equine chromosome 10 for radiological signs of navicular disease in Hanoverian warmblood horses. *Animal Genetics*. décembre 2010. Vol. 41, pp. 36-40.
- LOVE, S, WYSE, C A, STIRK, A J, STEAR, M J, CALVER, P, VOUTE, L C et MELLOR, D J, 2006. Prevalence, heritability and significance of musculoskeletal conformational traits in Thoroughbred yearlings. *Equine Veterinary Journal*. novembre 2006. Vol. 38, n° 7, pp. 597-603.
- LYKKJEN, S, DOLVIK, N I, MCCUE, M E, RENDAHL, A K, MICKELSON, J R et ROED, K H, 2010. Genome-wide association analysis of osteochondrosis of the tibiotarsal joint in Norwegian Standardbred trotters. *Animal Genetics*. décembre 2010. Vol. 41, pp. 111-120.
- LYKKJEN, S, OLSEN, H F, DOLVIK, N I, GRØNDAHL, A M, RØED, K H et KLEMETSDAL, G, 2013. Heritability estimates of tarsocrural osteochondrosis and palmar/plantar first phalanx osteochondral fragments in Standardbred trotters. *Equine Veterinary Journal* [en ligne]. mars 2013. [Consulté le 24 juillet 2013]. DOI 10.1111/evj.12058. Disponible à l'adresse : <http://doi.wiley.com/10.1111/evj.12058>
- LYKKJEN, S, ROED, K H et DOLVIK, N I, 2012. Osteochondrosis and osteochondral fragments in Standardbred trotters: Prevalence and relationships. *Equine Veterinary Journal*. mai 2012. Vol. 44, n° 3, pp. 332-338.

MACLEAY, J M, SORUM, S A, VALBERG, S J, MARSH, W E et SORUM, M D, 1999. Epidemiologic analysis of factors influencing exertional rhabdomyolysis in Thoroughbreds. *American journal of veterinary research*. décembre 1999. Vol. 60, n° 12, pp. 1562-1566.

MACLEAY, J M, VALBERG, S J, PAGAN, J D, XUE, J L, DE LA CORTE, F D et ROBERTS, J, 2000. Effect of ration and exercise on plasma creatine kinase activity and lactate concentration in Thoroughbred horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *American journal of veterinary research*. novembre 2000. Vol. 61, n° 11, pp. 1390-1395.

MACLEAY, J M, VALBERG, S J, SORUM, S A, SORUM, M D, KASSUBE, T, SANTSCHI, E M, MICKELSON, J R et GEYER, C J, 1999. Heritability of recurrent exertional rhabdomyolysis in Thoroughbred racehorses. *American journal of veterinary research*. février 1999. Vol. 60, n° 2, pp. 250-256.

MAXSON-SAGE, A, PARENTE, E J, BEECH, J, LINDBORG, S, MAY, L L et TELEIS, D C, 1998. Effect of high-intensity exercise on arterial blood gas tensions and upper airway and cardiac function in clinically normal quarter horses and horses heterozygous and homozygous for hyperkalemic periodic paralysis. *American journal of veterinary research*. mai 1998. Vol. 59, n° 5, pp. 615-618.

MCCUE, M E, ANDERSON, S M, VALBERG, S J, PIERCY, R J, BARAKZAI, S Z, BINNS, M M, DISTL, O, PENEDO, M C T, WAGNER, M L et MICKELSON, J R, 2010. Estimated prevalence of the Type 1 Polysaccharide Storage Myopathy mutation in selected North American and European breeds. *Animal Genetics*. décembre 2010. Vol. 41, pp. 145-149.

MCCUE, M E, ARMIEN, A, LUCIO, M, MICKELSON, J et VALBERG, S J, 2009. Comparative skeletal muscle histopathologic and ultrastructural features in two forms of Polysaccharide Storage Myopathy in horses. *Veterinary Pathology*. 15 juillet 2009.

MCCUE, M E, RIBEIRO, W P et VALBERG, S J, 2006. Prevalence of polysaccharide storage myopathy in horses with neuromuscular disorders. *Equine veterinary journal. Supplement*. août 2006. N° 36, pp. 340-344.

MCCUE, M E, VALBERG, S J, JACKSON, M, BORGIA, L, LUCIO, M et MICKELSON, J R, 2009. Polysaccharide storage myopathy phenotype in quarter horse-related breeds is modified by the presence of an RYR1 mutation. *Neuromuscular Disorders*. janvier 2009. Vol. 19, n° 1, pp. 37-43.

MCCUE, M E, VALBERG, S J, LUCIO, M et MICKELSON, J R, 2008. Glycogen Synthase 1 (GYS1) Mutation in Diverse Breeds with Polysaccharide Storage Myopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. septembre 2008. Vol. 22, n° 5, pp. 1228-1233.

MCCUE, M E, VALBERG, S J, MILLER, M B, WADE, C, DIMAURO, S, AKMAN, H O et MICKELSON, J R, 2008. Glycogen synthase (GYS1) mutation causes a novel skeletal muscle glycogenosis. *Genomics*. mai 2008. Vol. 91, n° 5, pp. 458-466.

MCCUE, M E et VALBERG, S J, 2007. Estimated prevalence of polysaccharide storage myopathy among overtly healthy Quarter Horses in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007. Vol. 231, n° 5, pp. 746-750.

MCGOWAN, C M, FORDHAM, T et CHRISTLEY, R M, 2002. Incidence and risk factors for exertional rhabdomyolysis in thoroughbred racehorses in the United Kingdom. *The Veterinary record*. 23 novembre 2002. Vol. 151, n° 21, pp. 623-626.

MCGOWAN, C M, MENZIES-GOW, N J, MCDIARMID, A M et PATTERSON-KANE, J C, 2003. Four cases of equine polysaccharide storage myopathy in the United Kingdom. *The Veterinary record*. 25 janvier 2003. Vol. 152, n° 4, pp. 109-112.

MCGOWAN, C M, POSNER, R E et CHRISTLEY, R M, 2002. Incidence of exertional rhabdomyolysis in polo horses in the USA and the United Kingdom in the 1999/2000 season. *The Veterinary record*. 2002. Vol. 150, n° 17, pp. 535-537.

MEYER, T S, FEDDE, M R, COX, J H et ERICKSON, H H, 1999. Hyperkalemic periodic paralysis in horses: a review. *Equine veterinary journal*. 1999. Vol. 31, n° 5, pp. 362-367.

MLEKODAY, J A, MICKELSON, J R, VALBERG, S J, HORTON, J H, GALLANT, E M et THOMPSON, L V, 2001. Calcium sensitivity of force production and myofibrillar ATPase activity in muscles from Thoroughbreds with recurrent exertional rhabdomyolysis. *American journal of veterinary research*. 2001. Vol. 62, n° 10, pp. 1647-1652.

- MOLINA, A, VALERA, M, DOS SANTOS, R et RODERO, A, 1999. Genetic parameters of morphofunctional traits in Andalusian horse. *Livestock Production Science*. 1999. Vol. 60, n° 2, pp. 295–303.
- MOODY, J L, PARKS, G et HERTHEL, D J, 1995. Hyperkalemic periodic paralysis: the syndrome. *Equine Practice*. juin 1995. Vol. 17, n° 6, pp. 15-18.
- MORRIS, E A et SEEHERMAN, H J, 1991. Clinical evaluation of poor performance in the racehorse: the results of 275 evaluations. *Equine veterinary journal*. mai 1991. Vol. 23, n° 3, pp. 169-174.
- NAYLOR, J M, JONES, V et BERRY, S L, 1993. Clinical syndrome and diagnosis of hyperkalaemic periodic paralysis in quarter horses. *Equine veterinary journal*. mai 1993. Vol. 25, n° 3, pp. 227-232.
- NAYLOR, J M, NICKEL, D D, TRIMINO, G, CARD, C, LIGHTFOOT, K et ADAMS, G, 1999. Hyperkalaemic periodic paralysis in homozygous and heterozygous horses: a co-dominant genetic condition. *Equine veterinary journal*. mars 1999. Vol. 31, n° 2, pp. 153-159.
- NAYLOR, J M, ROBINSON, J A et BERTONE, J, 1992. Familial incidence of hyperkalemic periodic paralysis in quarter horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 février 1992. Vol. 200, n° 3, pp. 340-343.
- NAYLOR, J M, ROBINSON, J A, CRICHLLOW, E C et BAILEY, J E, 1992. Inheritance of myotonic discharges in American quarter horses and the relationship to hyperkalemic periodic paralysis. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 1992. Vol. 56, n° 1, pp. 62.
- NAYLOR, J M, 1992. Equine hyperkalemic periodic paralysis. In : *Proceedings 10th ACVIM Forum*. San Diego. mai 1992. pp. 390-392.
- NAYLOR, J M, 1994a. Equine hyperkalemic periodic paralysis: review and implications. *The Canadian Veterinary Journal*. mai 1994. Vol. 35, n° 5, pp. 279-285.
- NAYLOR, J M, 1994b. Selection of quarter horses affected with hyperkalemic periodic paralysis by show judges. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 mars 1994. Vol. 204, n° 6, pp. 926-928.
- NAYLOR, J M, 1997. Hyperkalemic periodic paralysis. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*. avril 1997. Vol. 13, n° 1, pp. 129-144.
- NAYLOR, R J, LIVESEY, L, SCHUMACHER, J, HENKE, N, MASSEY, C, BROCK, K V, FERNANDEZ-FUENTE, M et PIERCY, R J, 2012. Allele Copy Number and Underlying Pathology Are Associated with Subclinical Severity in Equine Type 1 Polysaccharide Storage Myopathy (PSSM1). *PLoS ONE*. 31 juillet 2012. Vol. 7, n° 7, pp. e42317.
- NOLLET, H et DEPREZ, P, 2005. Hereditary skeletal muscle diseases in the horse. A review. *Veterinary Quarterly*. juin 2005. Vol. 27, n° 2, pp. 65-75.
- OKI, H, MIYAKE, T, HASEGAWA, T et SASAKI, Y, 2005. Estimation of heritability for Tying-up syndrome in the Thoroughbred racehorse by Gibbs sampling. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 2005. Vol. 122, n° 5, pp. 289–293.
- OKI, H., MIYAKE, T., KASASHIMA, Y. et SASAKI, Y., 2008. Estimation of heritability for superficial digital flexor tendon injury by Gibbs sampling in the Thoroughbred racehorse. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 2008. Vol. 125, n° 6, pp. 413–416.
- OLSTAD, K, YTREHUS, B, EKMAN, S, CARLSON, C S et DOLVIK, N I, 2008a. Epiphyseal cartilage canal blood supply to the distal femur of foals. *Equine Veterinary Journal*. juillet 2008. Vol. 40, n° 5, pp. 433-439.
- OLSTAD, K, YTREHUS, B, EKMAN, S, CARLSON, C S et DOLVIK, N I, 2008b. Epiphyseal cartilage canal blood supply to the tarsus of foals and relationship to osteochondrosis. *Equine Veterinary Journal*. janvier 2008. Vol. 40, n° 1, pp. 30-39.
- OLSTAD, K, YTREHUS, B, EKMAN, S, CARLSON, C S et DOLVIK, N I, 2009. Epiphyseal cartilage canal blood supply to the metatarsophalangeal joint of foals. *Equine Veterinary Journal*. décembre 2009. Vol. 41, n° 9, pp. 865-871.
- OLSTAD, K, YTREHUS, B, EKMAN, S, CARLSON, C S et DOLVIK, N I, 2011. Early Lesions of Articular Osteochondrosis in the Distal Femur of Foals. *Veterinary Pathology*. 14 février 2011. Vol. 48, n° 6, pp. 1165-1175.

- ORR, N, HILL, E W, GU, J, GOVINDARAJAN, P, CONROY, J, VAN GREVENHOF, E M, DUCRO, B J, VAN ARENDONK, J A M, KNAAP, J H, VAN WEEREN, P R, MACHUGH, D E, ENNIS, S et BRAMA, P A J, 2013. Genome-wide association study of osteochondrosis in the tarsocrural joint of Dutch Warmblood horses identifies susceptibility loci on chromosomes 3 and 10. *Animal Genetics*. août 2013. Vol. 44, n° 4, pp. 408-412.
- PENELL, J C, EGENVALL, A, BONNETT, B N, OLSON, P et PRINGLE, J, 2005. Specific causes of morbidity among Swedish horses insured for veterinary care between 1997 and 2000. *The Veterinary record*. 15 octobre 2005. Vol. 157, n° 16, pp. 470-477.
- PHILIPSSON, J, ANDRÉASSON, E, SANDGREN, B, DALIN, G et CARLSTEN, J, 1993. Osteochondrosis in the tarsocrural joint and osteochondral fragments in the fetlock joints in Standardbred trotters. II. Heritability. *Equine Veterinary Journal*. 1993. Vol. 25, n° S16, pp. 38-41.
- PICKAR, J G, SPIER, S J, SNYDER, J R et CARLSEN, R C, 1991. Altered ionic permeability in skeletal muscle from horses with hyperkalemic periodic paralysis. *The American journal of physiology*. mai 1991. Vol. 260, n° 5 Pt 1, pp. C926-933.
- PIRAMATI, C, PEPE, M, SILVESTRELLI, M et BOLLA, A, 2003. Heritability estimation of osteochondrosis dissecans in Maremmano horses. *Livestock Production Science*. 2003. Vol. 79, n° 2-3, pp. 249 - 255.
- POSTA, J, KOMLÓSI, I et MIHÓK, S, 2009. Breeding value estimation in the Hungarian Sport Horse population. *The Veterinary Journal*. juillet 2009. Vol. 181, n° 1, pp. 19-23.
- PREISINGER, R, WILKENS, J et KALM, E, 1991. Estimation of genetic parameters and breeding values for conformation traits for foals and mares in the Trakehner population and their practical implications. *Livestock Production Science*. 1991. Vol. 29, n° 1, pp. 77 - 86.
- QUIROZ-ROTHE, E, NOVALES, M, AGUILERA-TEJERO, E et RIVERO, J L L, 2002. Polysaccharide storage myopathy in the M. longissimus lumborum of showjumpers and dressage horses with back pain. *Equine veterinary journal*. 2002. Vol. 34, n° 2, pp. 171-176.
- REYNOLDS, J A, POTTER, G D, GREENE, L W, WU, G, CARTER, G K, MARTIN, M T, PETERSON, T V, MURRAY-GERZIK, M, MOSS, G et ERKERT, R S, 1998a. Genetic-diet interactions in the Hyperkalemic Periodic Paralysis syndrome in quarter horses fed varying amounts of potassium: Part II-symptoms of {HYPP}. *Journal of Equine Veterinary Science*. 1998. Vol. 18, n° 10, pp. 655 - 661.
- REYNOLDS, J A, POTTER, G D, GREENE, L W, WU, G, CARTER, G K, MARTIN, M T, PETERSON, T V, MURRAY-GERZIK, M, MOSS, G et ERKERT, R S, 1998b. Genetic-diet interactions in the hyperkalemic periodic paralysis syndrome in Quarter Horses fed varying amounts of potassium: III. The relationship between plasma potassium concentration and HYPP symptoms. *Journal of Equine Veterinary Science*. 1998. Vol. 18, n° 11, pp. 731-735.
- RIBEIRO, W P, VALBERG, S J, PAGAN, J D et GUSTAVSSON, B, 2004. The effect of varying dietary starch and fat content on serum creatine kinase activity and substrate availability in equine polysaccharide storage myopathy. *Journal of veterinary internal medicine*. 2004. Vol. 18, n° 6, pp. 887-894.
- RICARD, A, PERROCHEAU, M, COUROUCÉ-MALBLANC, A, VALETTE, J P, TOURTOULOU, G, DUFOSSET, J M, ROBERT, C, CHAFFAUX, S, DENOIX, J M et GUÉRIN, G, 2013. Genetic parameters of juvenile osteochondral conditions (JOCC) in French Trotters. *The Veterinary Journal*. 2013. N° 197, pp. 77-82.
- RIDDICK, T L, DUESTERDIECK-ZELLMER, K et SEMEVOLOS, S A, 2012. Gene and protein expression of cartilage canal and osteochondral junction chondrocytes and full-thickness cartilage in early equine osteochondrosis. *The Veterinary Journal*. décembre 2012. Vol. 194, n° 3, pp. 319-325.
- RIJKENHUIZEN, A B M, 2006. Navicular disease: a review of what's new. *Equine veterinary journal*. 2006. Vol. 38, n° 1, pp. 82-88.
- RILEY, C B, SCOTT, W M, CARON, J P, FRETZ, P B, BAILEY, J V et BARBER, S M, 1998. Osteochondritis desiccans and subchondral cystic lesions in draft horses: a retrospective study. *The Canadian Veterinary Journal*. 1998. Vol. 39, n° 10, pp. 627.
- ROBERT, C, VALETTE, J P, JACQUET, S et DENOIX, J M, 2013. Influence of juvenile osteochondral conditions on racing performance in Thoroughbreds born in Normandy. *The Veterinary Journal*. 2013. Vol. 197, n° 1, pp. 83-89.

- ROBERTSON, S A, GREEN, S L, CARTER, S W, BOLON, B N, BROWN, M P et SHIELDS, R P, 1992. Postanesthetic recumbency associated with hyperkalemic periodic paralysis in a quarter horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 octobre 1992. Vol. 201, n° 8, pp. 1209-1212.
- ROBINSON, J A, NAYLOR, J M et CRICHLLOW, E C, 1990. Use of electromyography for the diagnosis of equine hyperkalemic periodic paresis. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 1990. Vol. 54, n° 4, pp. 495.
- ROSE, R J, 1996. Navicular disease in the horse. *Journal of equine veterinary science*. janvier 1996. Vol. 16, n° 1, pp. 18-24.
- ROSSDALE, P D, HOPES, R, DIGBY, N J et OFFORD, K, 1985. Epidemiological study of wastage among racehorses 1982 and 1983. *The Veterinary record*. 19 janvier 1985. Vol. 116, n° 3, pp. 66-69.
- RUDOLPH, J A, SPIER, S J, BYRNS, G et HOFFMAN, E P, 1992. Linkage of hyperkalaemic periodic paralysis in quarter horses to the horse adult skeletal muscle sodium channel gene. *Animal genetics*. 1992. Vol. 23, n° 3, pp. 241-250.
- RUDOLPH, J A, SPIER, S J, BYRNS, G, ROJAS, C V, BERNOCO, D et HOFFMAN, E P, 1992. Periodic paralysis in quarter horses: a sodium channel mutation disseminated by selective breeding. *Nature genetics*. octobre 1992. Vol. 2, n° 2, pp. 144-147.
- RUSTIN, M, JANSSENS, S, BUYS, N et GENGLER, N, 2009. Multi-trait animal model estimation of genetic parameters for linear type and gait traits in the Belgian warmblood horse. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. octobre 2009. Vol. 126, n° 5, pp. 378-386.
- SAASTAMOINEN, M T et BARREY, E, 2000. Genetics of Conformation, Locomotion and Physiological Traits. In : BOWLING, A T et RUVINSKY, A, *The genetics of the horse*. CABI Publishing. pp. 439-472. A International Publication.
- SAMORÉ, A B, PAGNACCO, G et MIGLIOR, F, 1997. Genetic parameters and breeding values for linear type traits in the Haflinger horse. *Livestock Production Science*. 1997. Vol. 52, n° 2, pp. 105-111.
- SANDGREN, B, DALIN, G et CARLSTEN, J, 1993. Osteochondrosis in the tarsocrural joint and osteochondral fragments in the fetlock joints in Standardbred trotters. I. Epidemiology. *Equine Veterinary Journal*. 1993. Vol. 25, n° S16, pp. 31-37.
- SANTSCHI, E M, LEIBSLE, S R, MOREHEAD, J P, PRICHARD, M A, CLAYTON, M K et KEULER, N S, 2006. Carpal and fetlock conformation of the juvenile Thoroughbred from birth to yearling auction age. *Equine Veterinary Journal*. novembre 2006. Vol. 38, n° 7, pp. 604-609.
- SCHOUGAARD, H, FALK RONNE, J et PHILLIPSON, J, 1990. A radiographic survey of tibiotarsal osteochondrosis in a selected population of trotting horses in Denmark and its possible genetic significance. *Equine veterinary journal*. juillet 1990. Vol. 22, n° 4, pp. 288-289.
- SCHRAMME, M C, 2011. Deep digital flexor tendonopathy in the foot. *Equine Veterinary Education*. août 2011. Vol. 23, n° 8, pp. 403-415.
- SCHRODERUS, E et OJALA, M, 2010. Estimates of genetic parameters for conformation measures and scores in Finnhorse and Standardbred foals: Genetic parameters for foal conformation. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. octobre 2010. Vol. 127, n° 5, pp. 395-403.
- SCHWARZ, B, ERTL, R, ZIMMER, S, NETZMANN, Y, KLEIN, D, SCHWENDENWEIN, I et HOVEN, R V D, 2011. Estimated prevalence of the GYS-1 mutation in healthy Austrian Haflingers. *Veterinary Record*. 22 septembre 2011. Vol. 169, n° 22, pp. 583-583.
- SMITH, C A, 1993. Hyperkalemic periodic paralysis presents medical and ethical challenge. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 avril 1993. Vol. 202, n° 8, pp. 1203-1209.
- SPIER, S J, CARLSON, G P, HARROLD, D, BOWLING, A, BYRNS, G et BERNOCO, D, 1993. Genetic study of hyperkalemic periodic paralysis in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 mars 1993. Vol. 202, n° 6, pp. 933-937.
- SPIER, S J, CARLSON, G P, HOLLIDAY, T A, CARDINET, G H, 3rd et PICKAR, J G, 1990. Hyperkalemic periodic paralysis in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 octobre 1990. Vol. 197, n° 8, pp. 1009-1017.

- SPIER, S J, CARLSON, G P, PICKAR, J, SNYDER, J R, HOLLIDAY, T A et CARDINET, G H, 1990. Hyperkalemic periodic paralysis in horses: genetic and electrophysiologic studies. *Proceedings of the Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*. 1990. Vol. 35, pp. 399-402.
- SPIER, S J et HOFFMAN, E P, 2008. Hyperkalaemic periodic paralysis: Mother nature versus human nature. *Equine Veterinary Education*. 1 août 2008. Vol. 20, n° 8, pp. 401-405.
- SPIER, S J, 1993. Blood test available for hyperkalemic periodic paralysis in quarter horses. *Journal of Equine Veterinary Science*. 1993. Vol. 13, n° 3, pp. 140 - 142.
- SPIER, S J, 2006. Hyperkalemic periodic paralysis: 14 years later. In : *AAEP Proceedings*. 2006.
- SPRAYBERRY, K A, MADIGAN, J, LECOUEUR, R A et VALENTINE, B A, 1998. Renal failure, laminitis, and colitis following severe rhabdomyolysis in a draft horse-cross with polysaccharide storage myopathy. *The Canadian Veterinary Journal*. 1998. Vol. 39, n° 8, pp. 500.
- STANLEY, R L, MCCUE, M E, VALBERG, S J, MICKELSON, J R, MAYHEW, I G, MCGOWAN, C, HAHN, C N, PATTERSON-KANE, J C et PIERCY, R J, 2009. A glycogen synthase 1 mutation associated with equine polysaccharide storage myopathy and exertional rhabdomyolysis occurs in a variety of UK breeds. *Equine veterinary journal*. juillet 2009. Vol. 41, n° 6, pp. 597-601.
- STEELE, D S et NAYLOR, J M, 1996. Hyperkalemic periodic paralysis, plasma lactate and exercise tolerance. *Journal of Equine Veterinary Science*. 1996. Vol. 16, n° 8, pp. 327-333.
- STEISS, J E et NAYLOR, J M, 1986. Episodic muscle tremors in a Quarter horse: resemblance to hyperkalemic periodic paralysis. *The Canadian Veterinary Journal*. 1986. Vol. 27, n° 9, pp. 332.
- STEWART, R H, BERTONE, J J, YVORCHUK-ST JEAN, K, REED, S M et NEIL, W H, Jr, 1993. Possible normokalemic variant of hyperkalemic periodic paralysis in two horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 août 1993. Vol. 203, n° 3, pp. 421-424.
- STOCK, K F et DISTL, O, 2006a. Genetic correlations between osseous fragments in fetlock and hock joints, deforming arthropathy in hock joints and pathologic changes in the navicular bones of Warmblood riding horses. *Livestock Science*. décembre 2006. Vol. 105, n° 1-3, pp. 35-43.
- STOCK, K F et DISTL, O, 2006b. Genetic analyses of the radiographic appearance of the distal sesamoid bones in Hanoverian Warmblood horses. *American journal of veterinary research*. 2006. Vol. 67, n° 6, pp. 1013-1019.
- STOCK, K F et DISTL, O, 2006c. Genetic correlations between conformation traits and radiographic findings in the limbs of German Warmblood riding horses. *Genetics Selection Evolution*. 28 novembre 2006. Vol. 38, n° 6, pp. 657-671.
- STOCK, K F et DISTL, O, 2007a. Correlations between sport performance and different radiographic findings in the limbs of Hanoverian Warmblood horses. *Animal Science*. 9 mars 2007. Vol. 82, n° 01, pp. 83-93.
- STOCK, K F et DISTL, O, 2007b. Genetic correlations between performance traits and radiographic findings in the limbs of German Warmblood riding horses. *Journal of Animal Science*. 1 janvier 2007. Vol. 85, n° 1, pp. 31-41.
- STOCK, K F et DISTL, O, 2008. Multiple-trait selection for radiographic health of the limbs, conformation and performance in Warmblood riding horses. *Animal*. 2 septembre 2008. Vol. 2, n° 12, pp. 1724.
- STOCK, K F, HAMANN, H et DISTL, O, 2004. Variance component estimation on the frequency of pathologic changes in the navicular bones of Hanoverian Warmblood horses. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 2004. Vol. 121, n° 5, pp. 289-301.
- STOCK, K F, HAMANN, H et DISTL, O, 2005. Estimation of genetic parameters for the prevalence of osseous fragments in limb joints of Hanoverian Warmblood horses. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 2005. Vol. 122, n° 4, pp. 271-280.
- STOCK, K F, HAMANN, H et DISTL, O, 2006. Factors associated with the prevalence of osseous fragments in the limb joints of Hanoverian Warmblood horses. *The Veterinary Journal*. janvier 2006. Vol. 171, n° 1, pp. 147-156.

- STOCK, Kathrin F. et DISTL, Ottmar, 2005. Evaluation of expected response to selection for orthopedic health and performance traits in Hanoverian Warmblood horses. *American journal of veterinary research*. 2005. Vol. 66, n° 8, pp. 1371–1379.
- SUONTAMA, M, SAASTAMOINEN, M T et OJALA, M, 2009. Estimates of non-genetic effects and genetic parameters for body measures and subjectively scored traits in Finnhorse trotters. *Livestock Science*. septembre 2009. Vol. 124, n° 1-3, pp. 205-209.
- SUONTAMA, M, VAN DER WERF, J H J, JUGA, J et OJALA, M, 2011. The use of foal and studbook traits in the breeding programmes of Finnhorse and Standardbred trotters: Foal and studbook traits of trotters. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. avril 2011. Vol. 128, n° 2, pp. 114-123.
- SUONTAMA, M, VAN DER WERF, J H J, JUGA, J et OJALA, M, 2013. Genetic correlations for foal and studbook traits with racing traits and implications for selection strategies in the Finnhorse and Standardbred trotter: Conformation, functional and racing traits in trotters. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. juin 2013. Vol. 130, n° 3, pp. 178-189.
- TEYSSÈDRE, S, DUPUIS, M C, GUERIN, G, SCHIBLER, L, DENOIX, J M, ELSEN, J M et RICARD, A, 2011. Genome-wide association studies for osteochondrosis in French Trotter horses. *Journal of Animal Science*. 12 août 2011. Vol. 90, n° 1, pp. 45-53.
- TOZAKI, T, HIROTA, K, SUGITA, S, ISHIDA, N, MIYAKE, T, OKI, H et HASEGAWA, T, 2010. A genome-wide scan for tying-up syndrome in Japanese Thoroughbreds. *Animal Genetics*. décembre 2010. Vol. 41, pp. 80-86.
- TRAUB-DARGATZ, J L, INGRAM, J T, STASHAK, T S, KIPER, M L, TARR, S, CHILD, G et MACALLISTER, C G, 1992. Respiratory stridor associated with polymyopathy suspected to be hyperkalemic periodic paralysis in four quarter horse foals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 juillet 1992. Vol. 201, n° 1, pp. 85-89.
- TRYON, R C, PENEDO, M C T, MCCUE, M E, VALBERG, S J, MICKELSON, J R, FAMULA, T R, WAGNER, M L, JACKSON, M, HAMILTON, M J et NOOTEBOOM, S, 2009. Evaluation of allele frequencies of inherited disease genes in subgroups of American Quarter Horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2009. Vol. 234, n° 1, pp. 120–125.
- UNIVERSITY OF SYDNEY, Faculty of Veterinary Science, 2013. OMIA - Online Mendelian Inheritance in Animals. *Online Mendelian Inheritance in Animals* [en ligne]. 2013. [Consulté le 23 novembre 2013]. Disponible à l'adresse : <http://omia.angis.org.au/home/>
- UPJOHN, M M, ARCHER, R M, CHRISTLEY, R M et MCGOWAN, C M, 2005. Incidence and risk factors associated with exertional rhabdomyolysis syndrome in National Hunt racehorses in Great Britain. *Veterinary Record-English Edition*. 2005. Vol. 156, n° 24, pp. 763–766.
- VALBERG, S, HÄGGENDAL, J et LINDHOLM, A, 1993. Blood chemistry and skeletal muscle metabolic responses to exercise in horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Equine veterinary journal*. janvier 1993. Vol. 25, n° 1, pp. 17-22.
- VALBERG, S J, GEYER, C, SORUM, S A et CARDINET, G H, 3rd, 1996. Familial basis of exertional rhabdomyolysis in quarter horse-related breeds. *American journal of veterinary research*. mars 1996. Vol. 57, n° 3, pp. 286-290.
- VALBERG, S J, MACLEAY, J M, BILLSTROM, J A, HOWER-MORITZ, M A et MICKELSON, J R, 1999. Skeletal muscle metabolic response to exercise in horses with 'tying-up' due to polysaccharide storage myopathy. *Equine veterinary journal*. 1999. Vol. 31, n° 1, pp. 43–47.
- VALBERG, S J, MACLEAY, J M et MICKELSON, J R, 1997. Exertional rhabdomyolysis and polysaccharide storage myopathy in horses. *The Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*. septembre 1997. Vol. 19, n° 9, pp. 1077-1085.
- VALBERG, S J, MCCUE, M E et MICKELSON, J R, 2011. The Interplay of Genetics, Exercise, and Nutrition in Polysaccharide Storage Myopathy. *Journal of Equine Veterinary Science*. mai 2011. Vol. 31, n° 5-6, pp. 205-210.
- VALBERG, S J, MICKELSON, J R, GALLANT, E M, MACLEAY, J M, LENTZ, L R et DE LA CORTE, F D, 1999. Exertional rhabdomyolysis in quarter horses and thoroughbreds: one syndrome, multiple aetiologies. *Equine Veterinary Journal*. 1999. Vol. 31, n° S30, pp. 533–538.

- VALBERG, S J, TOWNSEND, D et MICKELSON, J R, 1998. Skeletal muscle glycolytic capacity and phosphofructokinase regulation in horses with polysaccharide storage myopathy. *American journal of veterinary research*. juin 1998. Vol. 59, n° 6, pp. 782-785.
- VALBERG, S, JÖNSSON, L, LINDHOLM, A et HOLMGREN, N, 1993. Muscle histopathology and plasma aspartate aminotransferase, creatine kinase and myoglobin changes with exercise in horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *Equine veterinary journal*. janvier 1993. Vol. 25, n° 1, pp. 11-16.
- VALENTINE, B A et COOPER, B J, 2005. Incidence of polysaccharide storage myopathy: necropsy study of 225 horses. *Veterinary Pathology Online*. 2005. Vol. 42, n° 6, pp. 823-827.
- VALENTINE, B A et COOPER, B J, 2006. Development of polyglucosan inclusions in skeletal muscle. *Neuromuscular Disorders*. octobre 2006. Vol. 16, n° 9-10, pp. 603-607.
- VALENTINE, B A, CREDILLE, K M, LAVOIE, J P, FATONE, S, GUARD, C, CUMMINGS, J F et COOPER, B J, 1997. Severe polysaccharide storage myopathy in Belgian and Percheron draught horses. *Equine Veterinary Journal*. mai 1997. Vol. 29, n° 3, pp. 220-225.
- VALENTINE, B A, FLINT, T H et FISCHER, K A, 2006. Ubiquitin Expression in Muscle from Horses with Polysaccharide Storage Myopathy. *Veterinary Pathology*. 1 mai 2006. Vol. 43, n° 3, pp. 270-275.
- VALENTINE, B A, HABECKER, P L, PATTERSON, J S, NJAA, B L, SHAPIRO, J, HOLSHUH, H J, BILDFELL, R J et BIRD, K E, 2001. Incidence of Polysaccharide Storage Myopathy in Draft Horse-Related Breeds: A Necropsy Study of 37 Horses and a Mule. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 1 janvier 2001. Vol. 13, n° 1, pp. 63-68.
- VALENTINE, B A, MCDONOUGH, S P, CHANG, Y F et VONDERCHEK, A J, 2000. Polysaccharide Storage Myopathy in Morgan, Arabian, and Standardbred Related Horses and Welsh-cross Ponies. *Veterinary Pathology*. 1 mars 2000. Vol. 37, n° 2, pp. 193-196.
- VAN BERGEN, H M et VAN ARENDONK, J A N, 1993. Genetic parameters for linear type traits in Shetland Ponies. *Livestock Production Science*. 1993. Vol. 36, n° 3, pp. 273 - 284.
- VAN GREVENHOF, E M, DUCRO, B J, WEEREN, P R, TARTWIJK, J M F M, BELT, A J et BIJMA, P, 2009. Prevalence of various radiographic manifestations of osteochondrosis and their correlations between and within joints in Dutch Warmblood horses. *Equine Veterinary Journal*. janvier 2009. Vol. 41, n° 1, pp. 11-16.
- VAN GREVENHOF, E M, SCHURINK, A, DUCRO, B J, VAN WEEREN, P R, VAN TARTWIJK, J M F M, BIJMA, P et VAN ARENDONK, J A M, 2009. Genetic variables of various manifestations of osteochondrosis and their correlations between and within joints in Dutch warmblood horses. *Journal of Animal Science*. 11 février 2009. Vol. 87, n° 6, pp. 1906-1912.
- VAN HOOGMOED, L M, SNYDER, J R, THOMAS, H L et HARMON, F A, 2003. Retrospective evaluation of equine prepurchase examinations performed 1991-2000. *Equine veterinary journal*. 2003. Vol. 35, n° 4, pp. 375-381.
- VAN WEEREN, P R et CREVIER-DENOIX, N, 2006. Equine conformation: clues to performance and soundness? *Equine Veterinary Journal*. novembre 2006. Vol. 38, n° 7, pp. 591-596.
- VAN WEEREN, P R et DENOIX, J M, 2013. The Normandy field study on juvenile osteochondral conditions: Conclusions regarding the influence of genetics, environmental conditions and management, and the effect on performance. *The Veterinary Journal*. juillet 2013. Vol. 197, n° 1, pp. 90-95.
- VAN WEEREN, P R et JEFFCOTT, L B, 2013. Problems and pointers in osteochondrosis: Twenty years on. *The Veterinary Journal*. 2013. Vol. 197, n° 1, pp. 96-102.
- VAN WEEREN, P R, OLDRUITENBORGH-OOSTERBAAN, M M S et BARNEVELD, A, 1999. The influence of birth weight, rate of weight gain and final achieved height and sex on the development of osteochondrotic lesions in a population of genetically predisposed Warmblood foals. *Equine Veterinary Journal*. 1999. Vol. 31, n° S31, pp. 26-30.
- VAN WEEREN, P R, 2006. Etiology, Diagnosis, and Treatment of OC (D). *Clinical Techniques in Equine Practice*. décembre 2006. Vol. 5, n° 4, pp. 248-258.
- VAN WEEREN, P R, 2012. Chapter 88 - Osteochondrosis. In : *Equine Surgery (Fourth Edition)*. Fourth Edition. Saint Louis : W.B. Saunders. pp. 1239 - 1255. ISBN 978-1-4377-0867-7.

- VANDER HEYDEN, L, LEJEUNE, J P, CAUDRON, I, DETILLEUX, J, SANDERSEN, C, CHAVATTE, P, PARIS, J, DELIEGE, B et SERTEYN, D, 2012. Association of breeding conditions with prevalence of osteochondrosis in foals. *Veterinary Record*. 1 novembre 2012. Vol. 172, n° 3, pp. 68-73.
- VANDER HEYDEN, L, SERTEYN, D, CAUDRON, I, VERWILGHEN, D, DELIÈGE, B et LEJEUNE, J P, 2008. Prévalence de l'ostéochondrose chez le cheval de sport en Wallonie. In : *Annales de Médecine Vétérinaire*. 2008. pp. 131-137.
- VIKLUND, A, THORÉN HELLSTEN, E, NÄSHOLM, A, STRANDBERG, E et PHILIPSSON, J, 2008. Genetic parameters for traits evaluated at field tests of 3- and 4-year-old Swedish Warmblood horses. *animal*. 11 août 2008. Vol. 2, n° 12, pp. 1832.
- WADE, C M, GIULOTTO, E, SIGURDSSON, S, ZOLI, M, GNERRE, S, IMSLAND, F, LEAR, T L, ADELSON, D L, BAILEY, E, BELLONE, R R, BLOCKER, H., DISTL, O., EDGAR, R. C., GARBER, M., LEEB, T., MAUCELLI, E., MACLEOD, J. N., PENEDO, M. C. T., RAISON, J. M., SHARPE, T., VOGEL, J., ANDERSSON, L., ANTCZAK, D. F., BIAGI, T., BINNS, M. M., CHOWDHARY, B. P., COLEMAN, S. J., DELLA VALLE, G., FRYC, S., GUERIN, G., HASEGAWA, T., HILL, E. W., JURKA, J., KIIALAINEN, A., LINDGREN, G., LIU, J., MAGNANI, E., MICKELSON, J. R., MURRAY, J., NERGADZE, S. G., ONOFRIO, R., PEDRONI, S., PIRAS, M. F., RAUDSEPP, T., ROCCHI, M., ROED, K. H., RYDER, O. A., SEARLE, S., SKOW, L., SWINBURNE, J. E., SYVANEN, A. C., TOZAKI, T., VALBERG, S. J., VAUDIN, M., WHITE, J. R., ZODY, M. C., BROAD INSTITUTE GENOME SEQUENCING PLATFORM, BROAD INSTITUTE WHOLE GENOME ASSEMBLY TEAM, LANDER, E. S. et LINDBLAD-TOH, K., 2009. Genome Sequence, Comparative Analysis, and Population Genetics of the Domestic Horse. *Science*. 5 novembre 2009. Vol. 326, n° 5954, pp. 865-867.
- WAGUESPACK, R W et HANSON, R R, 2010. Navicular syndrome in equine patients anatomy, causes, and diagnosis. *Compendium (Yardley, PA)*. décembre 2010. Vol. 32, n° 12, pp. E7.
- WARD, T L, VALBERG, S J, GALLANT, E M et MICKELSON, J R, 2000. Calcium regulation by skeletal muscle membranes of horses with recurrent exertional rhabdomyolysis. *American journal of veterinary research*. mars 2000. Vol. 61, n° 3, pp. 242-247.
- WELLER, R, PFAU, T, VERHEYEN, K, MAY, S A et WILSON, A M, 2006. The effect of conformation on orthopaedic health and performance in a cohort of National Hunt racehorses: preliminary results. *Equine Veterinary Journal*. novembre 2006. Vol. 38, n° 7, pp. 622-627.
- WIJNBERG, Inge D., OWCZAREK-LIPSKA, Marta, SACCHETTO, Roberta, MASCARELLO, Francesco, PASCOLI, Francesco, GRÜNBERG, Walter, VAN DER KOLK, Johannes H. et DRÖGEMÜLLER, Cord, 2012. A missense mutation in the skeletal muscle chloride channel 1 (CLCN1) as candidate causal mutation for congenital myotonia in a New Forest pony. *Neuromuscular Disorders*. avril 2012. Vol. 22, n° 4, pp. 361-367.
- WITTE, S et HUNT, R, 2009. A review of angular limb deformities. *Equine Veterinary Education*. 1 juillet 2009. Vol. 21, n° 7, pp. 378-387.
- WITTWER, C, DIERKS, C, HAMANN, H et DISTL, O, 2008. Associations between Candidate Gene Markers at a Quantitative Trait Locus on Equine Chromosome 4 Responsible for Osteochondrosis Dissecans in Fetlock Joints of South German Coldblood Horses. *Journal of Heredity*. 24 janvier 2008. Vol. 99, n° 2, pp. 125-129.
- WITTWER, C, HAMANN, H et DISTL, O, 2009. The Candidate Gene XIRP2 at a Quantitative Gene Locus on Equine Chromosome 18 Associated with Osteochondrosis in Fetlock and Hock Joints of South German Coldblood Horses. *Journal of Heredity*. 20 mars 2009. Vol. 100, n° 4, pp. 481-486.
- WITTWER, C, HAMANN, H, ROSENBERGER, E et DISTL, O, 2006. Prevalence of osteochondrosis in the limb joints of South German Coldblood horses. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 2006. Vol. 53, n° 10, pp. 531-539.
- WITTWER, C, HAMANN, H, ROSENBERGER, E et DISTL, O, 2007. Genetic parameters for the prevalence of osteochondrosis in the limb joints of South German Coldblood horses. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 2007. Vol. 124, n° 5, pp. 302-307.
- WITTWER, C, LÖHRING, K, DRÖGEMÜLLER, C, HAMANN, H, ROSENBERGER, E et DISTL, O, 2007. Mapping quantitative trait loci for osteochondrosis in fetlock and hock joints and palmar/plantar osseus fragments in fetlock joints of South German Coldblood horses. *Animal Genetics*. août 2007. Vol. 38, n° 4, pp. 350-357.
- WRIGHT, I M, 1993a. A study of 118 cases of navicular disease: clinical features. *Equine veterinary journal*. novembre 1993. Vol. 25, n° 6, pp. 488-492.

WRIGHT, I M, 1993b. A study of 118 cases of navicular disease: radiological features. *Equine veterinary journal*. novembre 1993. Vol. 25, n° 6, pp. 493-500.

YTREHUS, B, CARLSON, C S et EKMAN, S, 2007. Etiology and Pathogenesis of Osteochondrosis. *Veterinary Pathology*. 1 juillet 2007. Vol. 44, n° 4, pp. 429-448.

ANNEXES

Annexe A : Tableau 9 : Exemples d'anomalies de l'EMG de différents groupes musculaires chez sept chevaux atteints d'HYPP (d'après Robinson, Naylor, Crichlow 1990)

Modification de l'EMG	Sensibilité	Spécificité
Décharges myotoniques	85%	100%
Activité d'insertion prolongée	100%	71%
Activité spontanée	71%	86%
Doublets de potentiels d'action	100%	100%
Triplets de potentiels d'action	57%	100%

Annexe B : Tableau 10 : Liste des QTL potentiels publiés pour les lésions du complexe Ostéochondrose

Chromosome	Articulation	Type de lésion	Position QTL (marqueurs associés)	Race	Référence
ECA 1	Boulet	OCD	150,0-194,2cM	SGC	a
	Boulet	OC	150,0-149,2cM	SGC	a
ECA 2	Jarret + Boulet	OCD	26,9-43,0cM	Han	b
	Jarret + Boulet	OC	26,9-43,0cM	Han	b
	Boulet	OC	22,0-49,0cM	Han	b
	Boulet	OCD	26,90-43,41cM	Han	b
	Jarret	OC	41,7-49,0cM	Han	b
	Jarret + Boulet	OC + OCD	26,9 - 43,0cM	Han	b
	Jarret + Boulet	OC	20,08-30,94Mb	Han	c
	Jarret + Boulet	OCD	26,89-29,47Mb	Han	c
	Boulet	OC	15,65-30,94Mb	Han	c
	Boulet	OCD	21,15-31,91Mb	Han	c
ECA 3	Jarret	OC	26,89-33,05Mb	Han	c
	Global	OCD	88,5Mb	PS	d
	Jarret + Boulet	OCD	20,7-30,2cM	Han	b
	Boulet	OCD	20,70-30,20cM	Han	b
	Jarret	OCD	105,1-109,8Mb	KWPN	e
ECA 4	Jarret	OC	100,39 - 107,92 Mb	TF	f
	Jarret + Boulet	OC	7,7-46cM	Han	b
	Boulet	OC	66,0-66,70cM	Han	b
	Boulet	OC	24,30cM	Han	b
	Jarret	OC	0,0cM	Han	b
	Boulet	OCD	72,2cM	SGC	g

ECA 5	Boulet	OC	73,0-100,10cM	Han	b
	Boulet	OCD	65,50-100,10cM	Han	b
	Jarret	OCD	44,30-52,0cM	Han	b
	Boulet	OCD	76,69-92,77Mb	Han	h
	Boulet	OC	79,65-89,31Mb	Han	h
	Jarret	OCD	77,4Mb	STB	i
	Jarret + Boulet	OC	44,31cM	SGC	a
	Boulet	OC	40,0cM	SGC	a
ECA 10	Jarret	OCD	80,3-80,4Mb	STB	i
	Jarret	OCD	48,2-48,4Mb	KWPN	e
ECA 13	Boulet	OC	6,92 - 12,88 Mb	TF	f
	Boulet	OCD	0,0cM	SGC	a
ECA 14	Jarret	OC	67,97 - 77,90 mB	TF	f
ECA 15	Jarret	OC	63,5cM	Han	b
	Boulet	OC	87,10 – 88,68 Mb	TF	f
	Jarret + Boulet	OC	37,0cM	SGC	a
	Jarret	OC	24,0-37,0cM	SGC	a
	Boulet	OC	37,0cM	SGC	a
ECA 16	Jarret + Boulet	OCD	33,0cM	Han	b
	Jarret + Boulet	OC	33,0cM	Han	b
	Jarret	OC	33,0-59,0cM	Han	b
	Jarret	OC	87,0-89,0cM	Han	b
	Jarret	OCD	0,0-3,0cM	Han	b
	Jarret	OCD	33,0-59,0cM	Han	b
	Jarret + Boulet	OC + OCD	33,0cM	Han	b
	Boulet	OC	3,0-33,0cM	Han	b
	Jarret	OC	0,0cM	Han	b
	Jarret	OC	5,1cM	Han	b
	Jarret + Boulet	OC	14,38Mb	Han	j
	Jarret + Boulet	OCD	12,10-24,26Mb	Han	j
	Jarret	OC	33,36-36,67Mb	Han	j
	Jarret	Oc	38,43-43,40Mb	Han	j
	Jarret	OCD	6,55-6,63Mb	Han	j
	Jarret	OCD	17,60-45,18Mb	Han	j
	Boulet	OC	6,55-24,26Mb	Han	j
	Jarret	OCD	47,6Mb	KWPN	e
Boulet	OC	33,0-39,0cM	SGC	a	
ECA 17	Jarret + Boulet	OC	46,6cM	SGC	a
	Boulet	OC	46,6cM	SGC	a
ECA 18	Boulet	OC	74,94-82,25 Mb	Han	k
	Jarret	OC	74,94-82,25 Mb	Han	k
	Boulet	OCD	45,9-54,0cM	SGC	a
	Jarret	OC	78,2-87,6cM	SGC	a
	Boulet	OC + OCD	31,0-56,1cM	SGC	l
ECA 19	Jarret + Boulet	OCD	0,0-2,0cM	Han	b

ECA 21	Jarret	OC	16-24,50cM	Han	b
	Jarret	OCD	0-24,50cM	Han	b
	Jarret	OCD	11,3Mb	KWPN	e
ECA 22	Jarret + Boulet	OC	57,1-79,7cM	SGC	a
	Boulet	OCD	0,0cM	SGC	a
ECA 23	Jarret + Boulet	OC	44,4cM	SGC	a
	Boulet	OC	44,4cM	SGC	a
ECA 25	Jarret + Boulet	OC	0,0cM	SGC	a
	Boulet	OCD	0,0-30,1cM	SGC	a
	Boulet	OC	0,0cM	SGC	a
ECA 27	Jarret	OCD	38,4-39,2Mb	STB	i
	Boulet	OC	0,0cM	SGC	a
ECA 28	Jarret	OCD	42,6Mb	STB	i
	Jarret + Boulet	OC	7,0cM	SGC	a
	Boulet	OC	7,0cM	SGC	a
ECA 31	Jarret	OCD	21,7Mb	KWPN	e
	Jarret	OC	41,1cM	SGC	a
<p>OC : toute lésion d'ostéochondrose, incluant les fragments, situés aux sites préférentiels évalués dans les différentes études OCD : fragments ostéochondraux aux sites de prédilection (osteocondrosis dissecans) Position QTL : position des marqueurs statistiquement associés aux lésions sur le chromosome (en cM : centimorgans ou Mb : mégabases selon les études) Han : Hanovrien ; KWPN : Demi-sang Hollandais ; PS : Pur-sang ; STB : Trotteur Standardbred ; TF : Trotteur Français ; SGC : South German Coldblood</p>					
<p>a : (Wittwer, Löhring, et coll. 2007) ; b : (Dierks et coll. 2007) ; c : (Dierks et coll. 2010) ; d : (Corbin et coll. 2011) ; e : (Orr et coll. 2013) ; f : (Teyssèdre et coll. 2011) ; g : (Wittwer et coll. 2008) ; h : (Lampe, Dierks, Distl 2009a) ; i : (Lykkjen et coll. 2010) ; j : (Lampe, Dierks, Distl 2009b) ; k : (Lampe et coll. 2009) ; l : (Wittwer, Hamann, Distl 2009)</p>					

Toulouse, 2013

NOM : SERRES

PRENOM : Edouard

TITRE : PRINCIPALES AFFECTIONS HEREDITAIRES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR DU CHEVAL : ETAT DE L'ART ET PERSPECTIVES

RESUME :

La fonction de locomotion du cheval présente une importance majeure en raison de l'utilisation de cet animal à des fins sportives et de loisir. Si les affections de l'appareil locomoteur ont fait l'objet de nombreux travaux dans l'espèce équine, une composante héréditaire n'a pour l'instant été démontrée que pour quelques pathologies. L'essor des connaissances sur le génome du cheval au cours des dernières décennies a permis de préciser les aspects génétiques de celles-ci.

L'objectif de ce travail est de dresser un état des lieux des connaissances actuelles concernant les aspects cliniques, épidémiologiques et étiologiques de ces maladies héréditaires de l'appareil musculo-squelettique, avec un intérêt particulier vis-à-vis de leur déterminisme génétique. Une première partie porte sur les affections pour lesquelles une mutation a été identifiée, comme la paralysie périodique hyperkaliémique et la myopathie par stockage des polysaccharides de type 1. L'ostéochondrose, dont l'origine multifactorielle fait probablement intervenir de multiples gènes, est développée dans une deuxième partie. La rhabdomyolyse récurrente induite par l'exercice chez les chevaux de course et le syndrome podotrochléaire sont abordés dans une troisième partie. Enfin, un paragraphe est consacré à l'hérédité des déviations d'aplombs.

Les récents progrès de la génomique équine laissent entrevoir des perspectives intéressantes quant à l'utilisation des informations présentées par ce travail dans l'objectif de diminuer l'importance médicale et économique des maladies héréditaires de l'appareil locomoteur du cheval.

MOTS-CLES : Cheval, Appareil locomoteur, Maladies héréditaires, Génétique, Ostéochondrose, Paralysie périodique hyperkaliémique, Myopathie par stockage de polysaccharides, Rhabdomyolyse récidivante à l'exercice, Syndrome podotrochléaire, Aplombs

TITLE: THE MAIN INHERITED DISORDERS OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM OF THE HORSE: STATE OF THE ART AND PERSPECTIVES

ABSTRACT:

The equine locomotion is of great importance because of the use of this species for sport and pleasure. Suspected heritable conditions of the musculoskeletal system in the horse have been extensively studied, but only a few have been proved to display clear hereditary components. Growing knowledge of the equine genome over the past decades had led to a better understanding of the genetics of these disorders.

The aim of this thesis is to review current knowledge concerning clinical, epidemiological and etiological features of inherited disorders of the musculoskeletal system of the horse, with particular insight into their genetic characteristics. The first chapter presents diseases for which a mutation has been identified, such as hyperkalemic periodic paralysis and type 1 polysaccharide storage myopathy. Osteochondrosis, which appears to be polygenic, is the subject of a second chapter. The third chapter considers the genetic aspects of recurrent exertional rhabdomyolysis in racehorses and navicular syndrome. Lastly, the inheritance of limb deviations is reviewed.

Recent advances in equine genomics suggest interesting perspectives for the use of the data presented here to decrease medical and financial impact of the inherited disorders of the horse's musculoskeletal system.

KEYWORDS: Horse, Musculoskeletal system, Inherited Disorders, Genetics, Hyperkalemic periodic paralysis, Polysaccharide storage myopathy, Osteochondrosis, Recurrent exertional rhabdomyolysis, Navicular disease, Limb deviations