



institut français
du **cheval**
et de l'**équitation**



40^{ème} Journée de la Recherche Équine
Mardi 18 mars 2014

Etiologie de la myopathie atypique : conditions de toxicité de l'agent causal – étude préliminaire

Par

F. Patarin¹, G. van Galen^{1,2}, C. Dopagne³, S. Rouxhet³, C. Pitel⁴, D.-M. Votion¹

¹ Pôle équin, Faculté de Médecine vétérinaire, Boulevard de Colonster, n°20 – Bât B42, 4000 Liège (Sart Tilman), Belgique

² Adresse actuelle : Large Animal Clinic, Internal Medicine and Surgery, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Højbakkegaard Allé 5, 2630 Taastrup, Danemark

³ aCREA-ULg, Université de Liège, Institut de Botanique, Boulevard de Colonster, n°20 – Bât B22, 4000 Liège (Sart Tilman), Belgique

⁴ Réseau d'Épidémiologie et de Surveillance en Pathologie Équine (RESPE), 6 avenue Maréchal Montgomery, Caen 14000, France

Résumé

Récemment, il a été montré que la myopathie atypique en Europe résultait de l'ingestion d'hypoglycine A, une toxine produite dans les graines (samares) de certains érables. Les prairies de 12 cas de myopathie atypique pour lesquels le métabolite toxique de l'hypoglycine A a été retrouvé dans le sang ont été visitées par deux botanistes expérimentés afin d'établir la liste des différentes espèces d'arbres trouvées dans et à l'abord de ces pâtures.

Pour toutes les pâtures visitées, les chevaux avaient eu la possibilité d'ingérer les samares de diverses espèces d'érables. L'érable sycomore (*Acer pseudoplatanus*) était le seul arbre commun à l'ensemble des pâtures visitées (n = 12/12). D'autres arbres à samares pour lesquels l'innocuité n'est pas vérifiée étaient présents dans ou à l'abord des pâtures.

Depuis juin 2013, une étude est menée pour définir les conditions de toxicité des arbres à samares via le prélèvement, à intervalles réguliers, de samares et de feuilles d'arbres. L'étude de l'évolution saisonnière de la toxicité des samares en relation avec les conditions météorologiques et les spécificités du biotope permettra de définir les relations potentielles entre l'émergence des séries cliniques et les conditions environnementales.

Mots clés : myopathie atypique, prairie, *Acer*, toxine, hypoglycine A

Summary

Recently it has been shown that atypical myopathy in Europe results from hypoglycin A ingestion, a toxin produced in the seeds (samarae) of some trees of the genus *Acer*. Grasslands of 12 cases of atypical myopathy for whom the toxic metabolite of hypoglycin A was found in the blood were visited by two experienced botanists in order to establish the list of the different species of trees found in or around these pastures.

For all visited pastures, horses had the opportunity to ingest samaras from various maple species. The sycamore maple (*Acer pseudoplatanus*) was the only common tree in all pastures visited (n = 12 /12). Other trees with samaras were also found near or around the pastures.

Since June 2013, a study is conducted to define the conditions of toxicity of several species of trees via the sampling, at regular intervals, of samaras and leaves. The study of the seasonal evolution of the toxicity of these trees in relation to weather conditions and specific biotopes will aim at identifying the relationships between the emergence of clinical series and environmental conditions.

Key-words: atypical myopathy, pasture, *Acer*, toxin, hypoglycin A



Introduction

La myopathie atypique se caractérise par une rhabdomyolyse (*i.e.* destruction du tissu musculaire strié) sévère localisée principalement au niveau des muscles posturaux, respiratoires et cardiaque (Cassart *et al.*, 2007). Les équidés atteints présentent initialement une faiblesse musculaire et de la raideur, puis rapidement une inaptitude à la station debout ; ils adoptent un décubitus latéral (*c.-à-d.* couchés sur le flanc) abandonné et présentent des difficultés respiratoires qui s'aggravent lors d'une issue fatale. Celle-ci concerne les trois-quarts des chevaux atteints qui meurent généralement dans les 72 heures (van Galen *et al.*, 2012a).

Depuis 2006, près de 1500 cas de myopathie atypique ont été rapportés aux réseaux de surveillance dédiés à cette maladie dont essentiellement, le Réseau d'Epidémiologie et de Surveillance en Pathologie Equine (RESPE) pour les cas Français et l'Atypical Myopathy Alert Group (AMAG) pour les autres cas européens. A ces déclarations de cas émanant d'une vingtaine de pays européens, se sont ajoutés, ces dernières années, des rapports de cas similaires aux États-Unis (Finno *et al.*, 2006) et en Nouvelle-Zélande (McKenzie *et al.*, 2013). Aux États-Unis, la maladie a été dénommée « myopathie saisonnière du pâturage ».

La collecte des données épidémiologiques a permis de mettre en évidence la saisonnalité de l'émergence des cas (principalement à l'automne et au printemps), les disparités annuelles et de caractériser l'environnement propice aux cas (van Galen *et al.*, 2012a; Votion *et al.*, 2009; Votion *et al.*, 2007). La collecte d'échantillons d'urine et de sang a permis, quant à elle, de définir les altérations biochimiques associées à la myopathie atypique bien avant que la cause ne soit identifiée. Ces altérations résultent d'une incapacité pour les cellules musculaires à utiliser les lipides comme substrats énergétiques, tandis que la capacité à utiliser les glucides est préservée. Ces défauts du métabolisme énergétique mènent à l'accumulation de métabolites caractéristiques d'une déficience multiple en acyl-CoA déshydrogénases (MADD) (Westermann *et al.*, 2008). L'élucidation du mécanisme physiopathologique fut une étape clé dans la découverte de la cause car à partir de là, une toxine d'origine environnementale altérant le métabolisme énergétique était recherchée. Une étude rétrospective menée sur les cas de myopathie saisonnière du pâturage aux États-Unis confirmait que ces chevaux myopathes présentaient un profil biochimique caractéristique de la MADD (Sponseller *et al.*, 2012) et dès lors, les scientifiques américains ont recherché, dans l'environnement, quels étaient les facteurs communs avec la myopathie atypique rencontrée en Europe. Les relevés botaniques mentionnaient, à plusieurs reprises, la présence d'érables *sycomores* (*Acer* ; *Aceraceae* ; *Sapindaceae* ; *Acer pseudoplatanus*) dans les pâtures des cas européens. Cette présence était confirmée dans la pâture de cas belges (Votion *et al.*, 2007). Aux États-Unis, une autre espèce d'érable a été systématiquement trouvée dans les pâtures des cas de myopathie saisonnière : l'érable négundo (*Acer* ; *Aceraceae* ; *Sapindaceae* ; *Acer negundo*) qui n'est pas une espèce indigène européenne.

Plusieurs arbres de la famille des *Sapindacées* produisent des fruits ou des graines contenant un composé toxique, l'hypoglycine A. Par exemple, les fruits immatures de l'arbre ackée (ou aki ; *Blighia sapida* ; *Sapindaceae*) contiennent cette toxine et son ingestion par l'homme provoque la maladie du vomissement jamaïcain, une forme de MADD acquise (Sherratt, 1986). En effet, une fois ingérée, l'hypoglycine A est métabolisée en un composé toxique (*i.e.*, l'acide méthylcyclopropylacétique ; MCPA) qui perturbe le métabolisme énergétique conduisant aux désordres biochimiques observés à la fois dans la myopathie saisonnière qui affecte les chevaux aux États-Unis, dans la myopathie atypique et dans la maladie du vomissement jamaïcain rencontrée chez l'homme.

Au cours de l'année 2012, des sérums de cas américains ($n = 4$) et européens ($n = 17$) ont été analysés afin de rechercher le métabolite toxique, *i.e.* le MCPA. Les résultats de ces analyses ont montré que ces deux myopathies sont induites par la même toxine (Valberg *et al.*, 2012; Votion *et al.*, 2013). Ainsi, il peut être conclu que ces myopathies résultent d'une intoxication aiguë induite par l'ingestion d'hypoglycine A dont la source est la graine (appelée samare) de certains arbres du genre *Acer* (*i.e.* « les érables ») dont l'érable négundo aux États-Unis et l'érable sycomore en Europe.

La présence ou l'absence de la toxine dans les graines des différentes espèces d'érables a été établie dans une recherche publiée en 1973 (Fowden et Pratt, 1973). Cette étude est ponctuelle et ne prend pas en compte les fluctuations saisonnières et annuelles possibles. Aucune autre étude ne semble avoir été menée quant à la recherche de cette toxine dans d'autres espèces d'arbres communément présents en Europe. L'objectif de notre travail était de recenser les espèces d'arbres présentes sur les prairies des cas pour lesquels le MCPA a été retrouvé dans le sang.



1 Matériel et méthodes

Les prairies de 12 cas de myopathie atypique (survenus entre l'automne 2004 et l'automne 2011) pour lesquels le MCPA a été dosé dans le sang des chevaux atteints ont été visitées par deux botanistes expérimentés. La liste des différentes espèces d'arbres et d'arbustes portant des samares (*i.e.* type de fruit sec indéhiscent - c.-à-d. qui ne s'ouvre pas spontanément à l'époque de la maturité - avec aile(s) membraneuse(s)) dans et à l'abord de ces pâtures a été établie. La localisation des prairies a été déterminée à l'aide de coordonnées GPS. Les caractéristiques épidémiologiques des pâtures ont été établies à l'aide de questionnaires standardisés disponibles sur le site du RESPE (www.respe.net) et de l'AMAG (www.myopathieatypique.fr).

Lors de la dernière série clinique enregistrée à l'automne 2013, 415 cas de myopathie atypique ont été enregistrés. Une vingtaine de prairies de ces cas ont été visitées, des sérums ont été collectés et une centaine de pâtures ont été géolocalisées avec précision (travail toujours en cours).

2 Résultats

Les caractéristiques des chevaux sont reprises dans le Tableau 1.

Tableau 1 : chevaux inclus dans l'étude
Table 1: horses' data

Cas	Race	Sexe	Age (années)	Activité des CK (IU/L)	Date d'apparition de la maladie
1	Fjord	F	1,5	80000	Automne 2004
2	Trotteur	F	1,5	146600	Automne 2004
3	Ardennais	F	0,5	171600	Automne 2004
4	Lusitanien	H	4,0	20000	Automne 2006
5	BWP	E	2,7	40000	Automne 2006
6	Shetland	E	1,5	18048	Automne 2009
7	Lusitanien	F	15,7	115850	Automne 2009
8	Frison	F	6,0	78700	Automne 2009
9	Selle Français	F	2,0	540000	Automne 2009
10	Selle Français	F	1,5	Non dosé	Automne 2009
11	Selle Français	F	17,4	110900	Automne 2010
12	Trotteur	F	27,0	98286	Automne 2011
Moyenne ±SD			6,8 ± 8,5	129.089 ± 144752	

Légende : CK = créatine kinase ; BWP = Belgian Warmbloed Paard ; F = femelle ; H = hongre ; E = entier

Toutes les pâtures visitées contenaient ou étaient bordées par des arbres produisant des samares (Tableau 2 ; *i.e.* le cheval avait accès aux graines de ces arbres). L'érable sycomore (*Acer pseudoplatanus* ; Figure Ia,b) était le seul arbre commun à l'ensemble des pâtures visitées (n = 12/12). Les autres espèces d'érables présents en quantité variable (parfois, un seul exemplaire) étaient l'érable plane (*Acer platanoides* ; n = 4/12), l'érable champêtre (*Acer campestre* ; n = 2/12 ; Figure II) et l'érable negundo (ou érable négondo, *Acer negundo* ; n = 1/12 ; Figure IIIa, b, c). D'autres arbres à samares ont été retrouvés en quantité significative tels le frêne commun (*Fraxinus excelsior* ; n = 9/12 ; Figure IV) et le noisetier (*Corylus avellana* ; n = 10/12). Il est à noter que des marronniers communs (ou marronnier d'Inde, *Aesculus hippocastanum*) ont été observés sur 3 pâtures. Les marronniers appartiennent à la famille des Sapindacées comme les érables et les ackées. Les autres espèces d'arbres et d'arbustes rencontrés en quantité variable sont le sapin pectiné, l'aune glutineux, le bouleau verruqueux, le charme, le châtaignier, le catalpa, la clématite des haies, le cornouiller sanguin, l'aubépine à deux styles, l'aubépine à un style, le fusain d'Europe, le hêtre, la bourdaine, le lierre, le houx, le noyer royal, le genévrier commun, le troène des haies, le mahonia faux-houx,



le pommier commun, le pommier cultivé, le pommier sauvage, l'épicéa commun, le sceau de Salomon commun, le peuplier, le merisier, le prunier, le laurier-cerise, le prunellier, le poirier cultivé, le chêne pédonculé, le groseillier épineux, le robinier faux-acacia, le rosier des chiens, le framboisier, la ronce, le saule blanc, le saule marsault, le sureau noir, la spirée de Douglas, le lilas commun, le tamaris, l'if, le thuya géant, le tilleul à petites feuilles, le tilleul à larges feuilles, le viorne obier et le gui.

Tableau 2 : espèces d'arbres à samares recensés
Table 2: trees with samaras present on the pasture

Arbres	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
<i>Acer pseudoplatanus</i> (érable sycomore)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	12
<i>Acer platanoides</i> (érable plane)	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	4
<i>Acer campestre</i> (érable champêtre)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
<i>Acer negundo</i> (érable négundo)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
<i>Corylus avellana</i> (noisetier)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	10
<i>Fagus Sylvatica</i> (hêtre)	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	5
<i>Fraxinus excelsior</i> (frêne commun)	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	9
<i>Populus sp</i> (peuplier)	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	6

Figure I : feuille (a) et samares (b) de l'érable sycomore
Figure I: leaf (a) and samaras (b) of sycamore maple tree

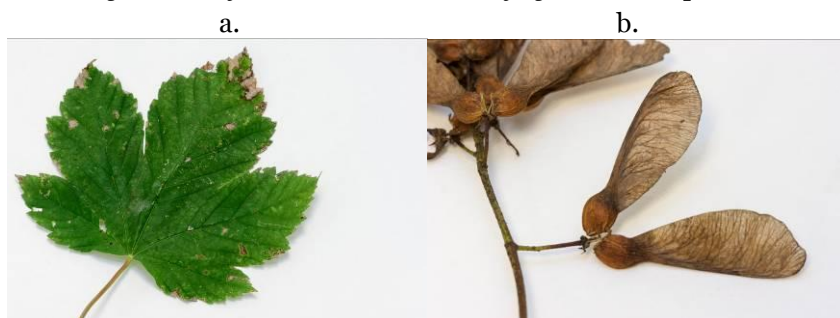


Figure II : feuille et samares et de l'érable champêtre
Figure II: leaves and samaras of field maple tree





Figure III : feuilles (a) et samares (b) de l'érable négundo ; (c) grappe de samares
Figure III: leaves (a) and racemes of samaras (b) of box elder tree

a.

b.

c.



Figure IV : feuilles et grappes de samares du frêne
Figure IV: leaves and racemes of samaras of ash tree



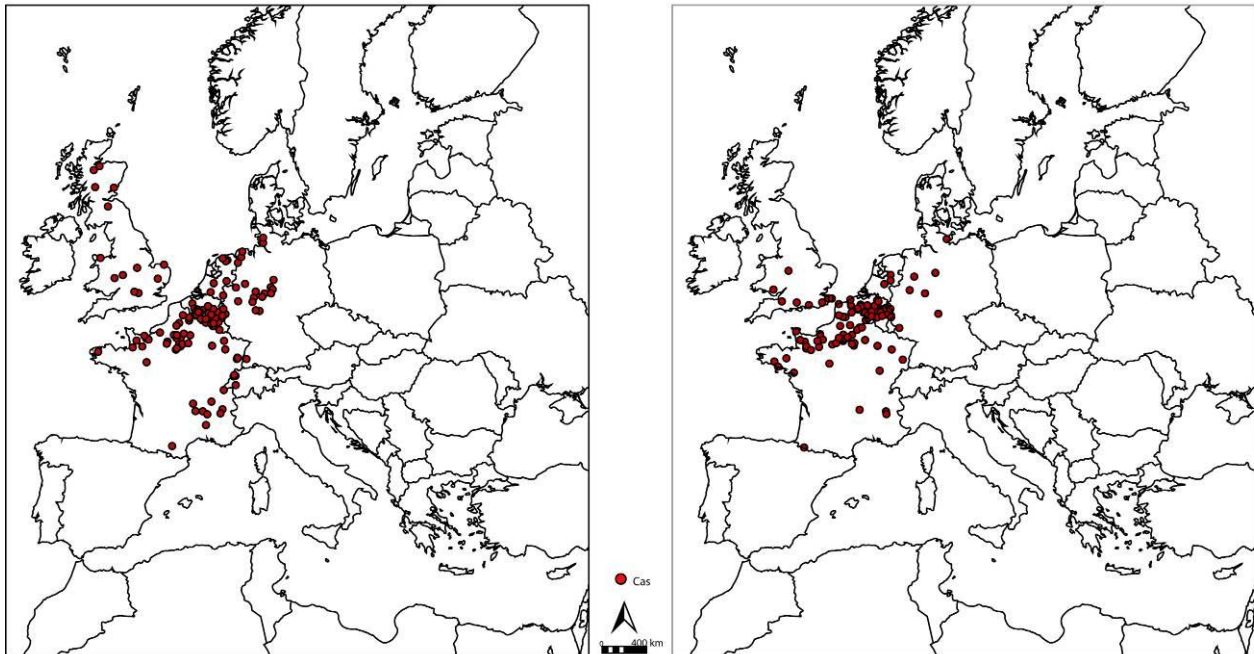
Les résultats des enquêtes épidémiologiques révèlent (pour les cas pour lesquels les informations étaient disponibles) que certains facteurs de protection identifiés préalablement (van Galen *et al.*, 2012b; Votion *et al.*, 2009) étaient majoritairement absents (exemples : aucun cheval ne pâturait moins de 6 heures, le temps de pâturage n'était pas modulé en fonction des conditions climatiques) tandis que d'autres étaient présents (exemples : ils étaient tous vaccinés et vermifugés, la majorité des chevaux étaient abreuvés via le réseau de distribution). Parmi les facteurs de risque, la présence d'arbres aux alentours était constamment rapportée. Le surpâturage ne concernait que 50% des prairies.

La Figure Va, b montre la répartition géographique des cas de l'automne 2006 à fin de l'année 2012 et celle des cas rapportés à l'automne 2013. La Figure VI indique la localisation des 12 prairies considérées dans notre étude.



Figure V : répartition des cas géolocalisés survenus (a) de l'automne 2006 à décembre 2012 et (b) au cours de l'automne 2013

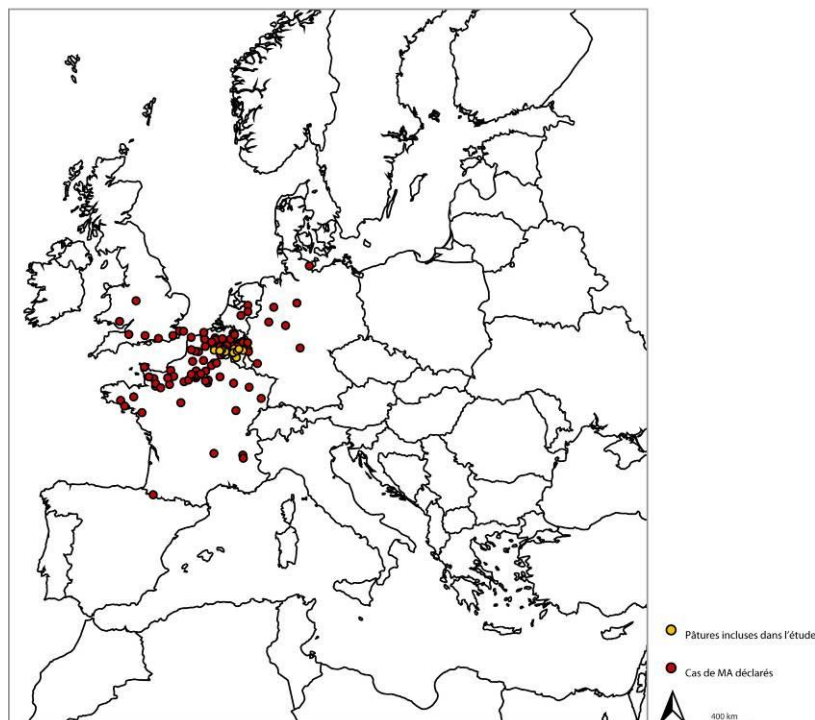
Figure V: distribution of geo localized cases occurred (a) the fall of 2006 to December 2012 and (b) during the fall of 2013



© Patarin Florence/AMAG

Figure VI : répartition des cas géolocalisés survenus au cours de l'automne 2013 (en rouge) et des 12 cas survenus entre l'automne 2004 et l'automne 2011 inclus dans l'étude (en jaune)

Figure VI: distribution of geo localized cases occurred during the fall of 2013 (red) and the 12 cases occurred between autumn 2004 to autumn 2011 and included in this study (yellow)



© Patarin Florence/AMAG



3 Discussion

Les érables appartiennent à la famille des *Sapindacées* qui comprend près de 2000 espèces essentiellement des arbres (dont les marronniers et les érables) et des arbustes. Tous les érables ne produisent pas l'hypoglycine A et dans l'étude publiée en 1973, il a été montré que les samares des érables planes et champêtres ne sont pas toxiques (Fowden et Pratt, 1973). Ainsi que mentionné dans l'introduction, à notre connaissance, aucune recherche n'a été effectuée pour déterminer la présence de la toxine dans d'autres fruits d'arbres européens que ceux des érables. Les frênes appartiennent, quant à eux, à la famille des *Oléacées* (*i.e. Oleaceae*). Les graines de certains *Oléacées* contiennent des substances pharmacologiques actives mais à nouveau, l'hypoglycine A n'a pas été recherchée dans les fruits de ces arbres. Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible quant à la toxicité des feuilles que ce soit des *Sapindacées* ou des *Oléacées* rencontrés sur le territoire de répartition des cas de myopathie atypique. Notre étude montre que la source de l'hypoglycine A en Europe est essentiellement l'*Acer Pseudoplatanus* tandis qu'aux Etats-Unis, c'est l'*Acer negundo* mais la question de la toxicité d'autres arbres reste à investiguer. La visite des cas de cet automne 2013 confirme le lien existant entre les caractéristiques de l'environnement prairial avec la présence de certaines espèces d'arbres et l'émergence des cas de myopathie atypique.

L'érable sycomore est une espèce largement implantée en Europe. Cet arbre peut atteindre 30 mètres de hauteur ; il présente un tronc droit avec un houppier ovoïde ample et peu dense. Ses feuilles sont vert sombre, d'une taille de 15 cm environ ; elles présentent 5 lobes arrondis plus ou moins dentés et le pétiole est long, élargi à la base et parfois rougeâtre. Il existe diverses formes de cette espèce (exemples : limbe foliaire panaché de blanc ou de jaune ou encore teinté de rouge). Son aire de répartition dans les différents pays européens tend à correspondre à celle des cas recensés et géolocalisés depuis 2004.

Les feuilles de l'érable négundo n'ont pas la forme caractéristique de la majorité des érables et cet arbre est parfois appelé « érable à feuilles de frêne ». Sa taille maximale est d'environ 15 mètres. Il est souvent cultivé pour l'ornement dans les parcs (notamment les cultivars à folioles jaunes, panachées de jaune et de vert ou encore de blanc et de vert) mais il est en cours de naturalisation. Sa présence dans une des prairies visitées indique que l'érable négundo pourrait aussi être responsable de cas de myopathie atypique en Europe.

La configuration des samares des érables favorise la dissémination des graines dans un périmètre allant jusqu'à trois fois la taille de l'arbre mère en conditions météorologiques normales (Suszka *et al.*, 1994). Ce périmètre est accru en cas de tempête. Les cas de cet automne 2013 indiquent que l'absence d'érable dans ou en pourtour de prairie n'est pas une garantie suffisante pour se prémunir de la myopathie atypique : des samares ont été retrouvés sur des pâtures de cas alors que l'arbre le plus proche se trouvait à plus de 100 mètres !

La cause de l'émergence ou de l'endémicité de la myopathie atypique est à déterminer. Cette maladie a été décrite dans la littérature dès les années 1980. Toutefois, ce n'est que depuis les 15 dernières années que le nombre de cas rapportés augmente. Cet accroissement pourrait être la résultante d'une modification des conditions environnementales qui seraient plus fréquemment propices à la production de la toxine. Depuis quelques années, une étude de l'écosystème prairial est menée. Ces recherches ont pu mettre en exergue le fait que les conditions climatiques (humidité importante, vent, coup de froid, etc.) jouent un rôle essentiel dans le déclenchement des séries cliniques (Finno *et al.*, 2006; van Galen *et al.*, 2012a; Votion *et al.*, 2009; Votion *et al.*, 2007) Il faut garder à l'esprit que nous sommes en présence d'une problématique multifactorielle. Les hypothèses, éventuellement corrélées, pour expliquer l'émergence de la maladie sont :

- une réappropriation du territoire par les propriétaires de chevaux (plus de prairies en bordure de forêt ?) ;
- une plus grande densité d'érables et/ ou une extension géographique de ceux-ci au cours du temps ;
- une production accrue de samares en réponse à une modification des conditions climatiques de ces dernières années ;
- une plus grande précocité et/ ou importance des tempêtes qui précipitent les samares à un stade de maturité où elles sont toxiques ;
- une altération du rythme maturation – dormance des samares (associée à une variation du degré de toxicité) en lien avec des conditions climatiques modifiées ces dernières années ;
- éventuellement une susceptibilité accrue des chevaux suite à une modification de leur gestion et / ou utilisation (plus de chevaux de loisirs *vs.* chevaux au travail).



La mise en place de relevés systématiques et l'étude plus spécifique des différents biotopes (*i.e.* milieu biologique déterminé) et biocénoses (*i.e.* ensemble des êtres vivants d'un biotope) permettront de définir les relations potentielles entre l'émergence de séries cliniques et les conditions environnementales.

A ces facteurs liés à la prairie et/ ou aux équidés, s'ajoutent éventuellement une meilleure surveillance de la maladie grâce à l'activité proactive des réseaux d'épidémiosurveillance et/ ou un meilleur diagnostic de la maladie par les vétérinaires de terrain. L'analyse des caractéristiques des prairies permet de rappeler que la présence de facteurs de protection ne permet pas d'éviter la maladie. Ceux-ci diminuent le risque mais ne le suppriment pas.

Conclusions

Si la toxicité des érables sycomore et négundo est établie, l'innocuité des autres érables de nos régions ainsi que celle d'autres arbres communément présents reste à vérifier. Depuis juin 2013, une étude est menée pour définir les conditions de toxicité des samares *via* le prélèvement, à intervalles réguliers, de samares et de feuilles d'arbres. Les échantillons de ces arbres (*Acer spp.* et frênes) ont été prélevés sur les prairies de 6 cas pour lesquels le MCPA avait été trouvé dans le sang. Lors de l'importante série clinique enregistrée à l'automne 2013, des échantillons supplémentaires (feuilles et graines) ont été collectés dans plus d'une vingtaine de prairies. Les objectifs à court terme sont de définir les conditions de mise en place du système pathogène (en testant la toxicité des samares à différentes étapes de leur maturité). Préalablement, il est nécessaire de valider la technique de dosage de l'hypoglycine A dans des échantillons organiques de différentes natures et de développer un test diagnostique (idéalement rapide) de la myopathie atypique basé sur la détection de MCPA dans le sang.

Remerciements

Les vétérinaires sentinelles du RESPE, les membres de l'AMAG, tous les cliniciens des cliniques universitaires et privées ainsi que les vétérinaires praticiens et les propriétaires des chevaux qui nous ont communiqués des cas sont chaleureusement remerciés. Sans leur aide, il n'aurait pas été possible d'effectuer cette étude. Nous souhaitons également remercier Virginie Maisonnier et Charlene Daix du RESPE pour leur aide dans la collecte des données. Nous souhaitons également remercier la Belgian Equine Practitioners Society (BEPS) pour son soutien logistique.

Références

- Cassart, D., Baise, E., Chereil, Y., Delguste, C., Antoine, N., Votion, D., Amory, H., Rollin, F., Linden, A., Coignoul, F., Desmecht, D., 2007. Morphological alterations in oxidative muscles and mitochondrial structure associated with equine atypical myopathy. *Equine Veterinary Journal* 39, 26-32.
- Finno, C.J., Valberg, S.J., Wunschmann, A., Murphy, M.J., 2006. Seasonal pasture myopathy in horses in the midwestern United States: 14 cases (1998-2005). *Journal of American Veterinary Medicine Association* 229, 1134-1141.
- Fowden, L., Pratt, H.M., 1973. Cyclopropylamino acids of the genus *Acer*: distribution and biosynthesis. *Phytochemistry* 12, 1677-1681.
- McKenzie, R.K., Gibson, I.R., Ritmeester, A., 2013. Three cases of a presumptive atypical myopathy in New Zealand horses. *New Zealand Veterinary Journal* 61, 367-372.
- Sherrat, H.S.A., 1986. Hypoglycin, the famous toxin of the unripe Jamaican ackee fruit. *Trends in Pharmacological Sciences* 7, 186-191.
- Sponseller, B.T., Valberg, S.J., Schultz, N.E., Bedford, H., Wong, D.M., Kersh, K., Shelton, G.D., 2012. Equine Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MADD) Associated with Seasonal Pasture Myopathy in the Midwestern United States. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 1012-1018.
- Suszka, B., Muller, C., Bonnet-Masimbert, M., 1994. Graines des feuillus forestiers: de la récolte au semis, Quae ed. Institut national de la recherche agronomique, Paris, France.
- Valberg, S.J., Sponseller, B.T., Hegeman, A.D., Earing, J., Bender, J.B., Martinson, K.L., Patterson, S.E., Sweetman, L., 2012. Seasonal Pasture Myopathy/atypical myopathy in North America associated with ingestion of Hypoglycin A within seeds of the box elder tree. *Equine Veterinary Journal* DOI: 10.1111/j.2042-3306.2012.00684.x.



van Galen, G., Marcillaud Pitel, C., Saegerman, C., Patarin, F., Amory, H., Baily, J.D., Cassart, D., Gerber, V., Hahn, C., Harris, P., Keen, J.A., Kirschvink, N., Lefere, L., McGorum, B., Muller, J.M., Picavet, M.T., Piercy, R.J., Roscher, K., Serteyn, D., Unger, L., van der Kolk, J.H., van Loon, G., Verwilghen, D., Westermann, C.M., Votion, D.M., 2012a. European outbreaks of atypical myopathy in grazing equids (2006-2009): Spatiotemporal distribution, history and clinical features. *Equine Veterinary Journal* 44, 614-620.

van Galen, G., Saegerman, C., Marcillaud Pitel, C., Patarin, F., Amory, H., Baily, J.D., Cassart, D., Gerber, V., Hahn, C., Harris, P., Keen, J.A., Kirschvink, N., Lefere, L., McGorum, B., Muller, J.M., Picavet, M.T., Piercy, R.J., Roscher, K., Serteyn, D., Unger, L., van der Kolk, J.H., van Loon, G., Verwilghen, D., Westermann, C.M., Votion, D.M., 2012b. European outbreaks of atypical myopathy in grazing horses (2006-2009): Determination of indicators for risk and prognostic factors. *Equine Veterinary Journal* 44, 621-625.

Votion, D.M., Linden, A., Delguste, C., Amory, H., Thiry, E., Engels, P., van Galen, G., Navet, R., Sluse, F., Serteyn, D., Saegerman, C., 2009. Atypical myopathy in grazing horses: a first exploratory data analysis. *The Veterinary Journal* 180, 77-87.

Votion, D.M., Linden, A., Saegerman, C., Engels, P., Erpicum, M., Thiry, E., Delguste, C., Rouxhet, S., Demoulin, V., Navet, R., Sluse, F., Serteyn, D., van Galen, G., Amory, H., 2007. History and clinical features of atypical myopathy in horses in Belgium (2000-2005). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 1380-1391.

Votion, D.M., van Galen, G., Sweetman, L., Boemer, F., de Tullio, P., Dopagne, C., Lefere, L., Mouihys-Mickalad, A., Patarin, F., Rouxhet, S., van Loon, G., Serteyn, D., Sponseller, B.T., Valberg, S.J., 2013. Identification of methylenecyclopropyl acetic acid in serum of European horses with atypical myopathy. *Equine Veterinary Journal* DOI : 10.1111/evj.12117

Westermann, C.M., Dorland, L., Votion, D.M., de Sain-van der Velden, M.G., Wijnberg, I.D., Wanders, R.J., Spliet, W.G., Testerink, N., Berger, R., Ruiter, J.P., van der Kolk, J.H., 2008. Acquired multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency in 10 horses with atypical myopathy. *Neuromuscular Disorders* 18, 355-364.