

LYMPHANGITE ÉPIZOOTIQUE

RÉSUMÉ

*La lymphangite épizootique est une maladie contagieuse et chronique des chevaux et des autres équidés caractérisée, sur le plan clinique, par une dermatite pyogranulomateuse suppurative ulcérannte et envahissante et par une lymphangite. Ces lésions prédominent au niveau de l'encolure, des membres et du thorax. Une conjonctivite ulcérannte ou, plus rarement, une pneumonie multifocale peuvent aussi être observées. La transmission de la maladie peut se réaliser par contact de matériel infecté avec une peau excoriée, par des piqures de mouche ou de tiques, ou par inhalation. L'agent causal de la maladie, *Histoplasma capsulatum* var. *farciminosum*, est un champignon dimorphique saprophyte vivant dans le sol. Le diagnostic différentiel de la maladie doit être fait avec la morve, due à *Burkholderia mallei*, la lymphangite ulcéreuse due à *Corynebacterium pseudotuberculosis*, la sporothricose due à *Sporothrix schenckii*, et les formes cutanées d'infections à *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. L'injection d'amphotéricine B associée à un drainage local des blessures et des iodures inorganiques est utilisée pour le traitement des cas récents.*

Identification de l'agent pathogène : elle repose sur l'examen microscopique de l'agent pathogène, que l'on peut trouver dans des frottis d'exsudats ou sur coupes histologiques de lésions. Cet agent, qui ressemble à une levure, est présent en grand nombre dans les lésions avancées. Il se présente comme un organisme pléomorphe ovoïde ou globulaire de 2 à 5 µm de diamètre, extracellulaire et intracellulaire, situé dans les macrophages ou les cellules géantes. Le micro-organisme est généralement entouré d'un « halo » lorsqu'il est coloré par la méthode de Gram, par l'hématoxyline-éosine, par l'acide périodique de Schiff, ou par la méthode de Gomori à l'argent-méthénamine. La forme mycélienne de l'agent pathogène se développe lentement en aérobie entre 25 et 30 °C sur de nombreux milieux de culture, dont la gélose mycobiotique, la gélose dextrosée enrichie de Sabouraud, l'infusion cœur-cerveille gélosée et les géloses nutritives pour PPLO (Pleuropneumonia-like Organisms). La réversion vers la forme levure à 37 °C doit être démontrée.

Épreuves sérologiques et autres tests : les anticorps dirigés contre *H. capsulatum* var. *farciminosum* sont élaborés avant ou dès qu'apparaissent les symptômes de la maladie. Les épreuves diagnostiques utilisées pour détecter ces anticorps comprennent l'immunofluorescence, le dosage immuno-enzymatique (ELISA) et l'épreuve d'hémagglutination passive. Un test cutané détectant l'état d'hypersensibilité retardée a été également décrit.

Spécifications applicables aux vaccins et aux produits biologiques à usage diagnostique : des vaccins à base de microbes tués ou vivants ont été utilisés à petite échelle en zones enzootiques, mais ils sont difficiles à se procurer.

A. INTRODUCTION

La lymphangite épizootique est une maladie contagieuse et chronique des chevaux, des mules et des ânes. La maladie se caractérise par une dermatite pyogranulomateuse multifocale, suppurative, ulcérannte et envahissante ainsi que par une lymphangite. Ces lésions siègent habituellement aux extrémités des membres, au niveau de la paroi thoracique et au niveau de l'encolure, mais une conjonctivite palpébrale ulcérannte ou, rarement, une pneumonie multifocale peuvent aussi être observées. L'agent pathogène peut aussi envahir des lésions ouvertes telles que les abcès de gourme ou les blessures de castration. La maladie est également connue sous le nom de pseudo-farçin ou pseudo-morve. Une autre dénomination de cette affection, « histoplasmose équine », serait sans doute meilleure, puisque tous les malades ne présentent pas de signes évidents de lymphangite. La forme

clinique que revêt la maladie semble surtout dépendre de la porte d'entrée de l'agent pathogène (17). Une blessure au niveau de la peau peut être infectée soit directement par du pus ou des sécrétions nasales ou oculaires infectés, soit indirectement à partir du sol ou des harnais contaminés, du matériel pour le toilettage, des récipients servant à l'alimentation ou à l'abreuvement, du matériel de pansage ou encore des mouches. En outre, les tiques sont soupçonnées de jouer un rôle dans la transmission de cette maladie (4). La forme conjonctivale semblerait se transmettre par piqûres de mouches des genres *Musca* ou *Stomoxys* (17). La forme pulmonaire est rare, et semblerait survenir après inhalation de l'agent pathogène. La période d'incubation varie de 3 semaines à 2 mois (3). Dans tous les cas, les lésions sont de type nodulaire et granulomateux, et l'agent causal une fois introduit dans l'organisme diffuse de proche en proche ou en suivant les canaux lymphatiques. Ces canaux lymphatiques s'épaississent souvent jusqu'à former des « cordes », et il se forme également des nodules pyogranulomateux. Les nœuds lymphatiques régionaux peuvent être épaissis et enflammés. En général, les lésions guérissent spontanément en 2 à 3 mois, donnant naissance à des cicatrices en forme d'étoile. Cependant, des lésions étendues avec des taux de mortalité élevée peuvent survenir dans les régions où l'alimentation est insuffisante et les soins vétérinaires de mauvaise qualité (3).

L'agent causal *Histoplasma capsulatum* var. *farciminosum*, est un champignon dimorphique. La forme mycélienne est présente dans le sol alors que la forme levure est, en général, observée au niveau des lésions. *Histoplasma farciminosum* fut anciennement décrit comme une espèce indépendante, mais cette classification a depuis changé et elle est maintenant considérée comme étant une variété de *H. capsulatum* du fait des similarités morphologiques proches des formes à la fois mycélienne et levure (19). Au niveau antigénique, *H. capsulatum* var. *farciminosum* et *H. capsulatum* var. *capsulatum* sont indistinguables ; cependant, cette dernière, est enzootique en Amérique du Nord, a une gamme étendue d'hôtes et est responsable d'une histoplasmose disséminée (16). Les séquences ADN des 4 gènes codant es protéines ont été analysés afin d'élucider l'évolution des liens entre les différentes variétés de *H. capsulatum*. Il en ressort que *H. capsulatum* var. *farciminosum* est fortement rattachée à la branche de SAM Hcc group A, (H60 à -64, -67, -71, -74 et -76), ce qui laisse penser que cette variété est un isolat de la variété sud américaine de *H. capsulatum* var. *capsulatum* (14).

La forme cutanée de la maladie peut être confondue avec la forme cutanée de la morve, due à *Burkholderia mallei*, la lymphangite ulcéreuse due à *Corynebacterium pseudotuberculosis*, les ulcères persistants dus à *Rhodococcus equi*, la sporotrichose due à *Sporothrix schenckii*, l'histoplasmose due à *H. capsulatum* var. *capsulatum*, la cryptococcose, la gourme et des lymphosarcomes sarcoïdes cutanés (13, 15).

La maladie est fréquente dans les régions tropicales ou sub-tropicales et elle est enzootique au en Afrique du Nord, du Nord-Est et de l'Est ainsi que dans certaines régions d'Asie notamment des pays autour de la Méditerranée, l'Inde, le Pakistan et le Japon. La maladie est très fréquente en Éthiopie, notamment chez les chevaux de calèches, touchant en moyenne 18,8 % des chevaux dans les régions chaudes et humides entre 1500 et 2300 mètres d'altitude (3, 4). Les rapports concernant d'autres régions du monde sont épisodiques, et doivent être confirmés par le laboratoire avant d'être avérés. La prévalence de la maladie augmente lors des rassemblements d'animaux. Elle était beaucoup plus répandue, jadis, lorsque de grands effectifs de chevaux se retrouvaient dans les mêmes écuries pour les besoins de l'armée ou des transports en commun. Ce sont les chevaux, les mules et les ânes qui paient le plus lourd tribut à la lymphangite épizootique, mais elle peut aussi toucher les camélidés, les bovins et les chiens (19). Les autres espèces sont réfractaires à l'inoculation expérimentale, à l'exception de certains animaux de laboratoire tels que les cobayes, les lapins et les souris (12, 17). Des cas d'infections humaines ont également été rapportés (2, 6, 11).

La maladie peut être éradiquée par l'abattage dans les normes des chevaux infectés, la désinfection des bâtiments infectés et la restriction des mouvements des chevaux à partir de bâtiments infectés. Dans les régions d'enzootie, dans lesquelles l'éradication est impossible, les iodures inorganiques peuvent être utilisés pour soigner les cas récents (1). Il est aussi possible d'ouvrir les nodules, de drainer le pus et de combler la cavité du nodule avec des pansements imprégnés de teinture d'iode à 7 %. L'Amphotéricine B peut être employée quand il y en a de disponible.

Les symptômes de la maladie pouvant être confondus avec ceux d'autres maladies, seules les analyses de laboratoire permettent de confirmer le diagnostic de terrain.

B. TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC

1. Identification de l'agent pathogène

Les prélèvements à analyser doivent être effectués à partir de nodules intacts. Pour que le microbe puisse être isolé, le prélèvement doit être placé dans un milieu nutritif additionné d'antibiotiques et conservé au réfrigérateur jusqu'à son ensemencement, qui doit être réalisé le plus tôt possible. En vue d'un examen direct, des frottis peuvent être réalisés sur lame porte-objet à partir de fragments de lésions, et doivent être fixés aussitôt. En vue

de leur examen histologique, des coupes de lésions faites dans des tissus vivants ou morts seront placées dans du formol en solution à 10 % tamponnée et neutre. La présence de *H. capsulatum* var. *farciminosum* doit être démontrée pour confirmer le diagnostic de lymphangite.

a) Examen microscopique direct

- **Frottis colorés par la méthode de Gram**

Des frottis peuvent être colorés directement par la méthode de Gram, en vue de rechercher les agents pathogènes. Ces derniers ont la forme typique d'une levure, prenant le colorant de Gram, pléomorphiques, ovoïdes ou globuleux, d'un diamètre de 2 à 5 µm (2). Ils peuvent être isolés ou groupés, en position extracellulaire ou inclus dans des macrophages. Lors de l'examen à l'état frais, ils sont fréquemment entourés d'un halo.

- **Histopathologie**

L'aspect des lésions sur coupes histologiques colorées à l'hématoxyline-éosine est très caractéristique, consistant en une inflammation pyogranulomateuse fibroplasique où se retrouvent de nombreuses cellules géantes de Langhans. De nombreux agents pathogènes extracellulaires ou intracellulaires dans des macrophages ou des cellules géantes multinucléées sont observés dans les coupes anatomopathologiques colorées à l'hématoxyline-éosine, au réactif à l'acide périodique de Schiff ou par la méthode de Gomori à l'argent-méthénamine (16). Il semblerait que le nombre de germes augmente lorsque la maladie devient chronique. Ces germes sont pléomorphiques, souvent décrits comme des masses en forme de citron légèrement basophiles, d'un diamètre variant de 2 à 5 µm, et entourés d'un halo lors d'une coloration à l'hématoxyline-éosine ou par la méthode de Gram (1).

- **Microscopie électronique**

La microscopie électronique a été utilisée pour observer des biopsies de peau de 1,5 à 2 mm d'épaisseur préfixées immédiatement après leur prélèvement dans une solution à 2 % de glutaraldéhyde en tampon phosphate à 4 °C puis fixées définitivement dans du tétraoxyde d'osmium à 1 %. Sur des coupes ultrafines colorées à l'acétate d'uranyle et au citrate de plomb, on peut observer les détails de la structure interne du champignon *H. capsulatum* var. *farciminosum*, y compris l'enveloppe cellulaire, la membrane plasmatique, la paroi cellulaire et les structures internes de la cellule (1).

b) Culture

La forme mycélienne de *H. capsulatum* var. *farciminosum* pousse lentement (en 2 à 8 semaines à 26 °C). Parmi les milieux que l'on peut utiliser, on peut citer la gélose mycobiotique (2), la gélose dextrosée de Sabouraud à 2,5 % de glycérol, l'infusion cœur-cerveille gélosée à 10 % de sérum de cheval, et la gélose nutritive pour PPLO (« *pleuropneumonia-like organisms* ») à pH 7,8 additionnée de 2 % de dextrose et de 2,5 % de glycérol (11, 16). L'addition d'antibiotiques à tous ces milieux est recommandée : la cycloheximide (0,5 g/litre) et le chloramphénicol (0,5 g/litre). Pour obtenir une activité anti-bactérienne à large spectre, il convient d'utiliser la gentamycine (50 mg/litre) et la pénicilline G (6×10^6 unités/litre) à la place du chloramphénicol. Les colonies apparaissent en 2 à 8 semaines, formées d'un mycélium d'aspect chiffonné, sec, granuleux et de couleur blanc grisâtre, mais les colonies brunissent en vieillissant. Des formes aériennes peuvent se former, mais rarement. Les formes mycéliennes produisent une grande variété de conidies, comme des chlamydospores, des arthroconidies et quelques blastoconidies. En revanche, les grandes macroconidies rondes et à double paroi souvent observées avec *H. capsulatum* var. *capsulatum* sont absentes dans ce cas.

Le test peut être confirmé en induisant la formation de formes en levure de *H. capsulatum* var. *farciminosum* par subculture de morceaux de mycélium dans une infusion cœur-cerveille gélosée à 5 % de sérum de cheval ou dans du milieu de Pine, entre 35 et 37 °C en atmosphère à 5 % de CO₂. Les colonies en forme de levures sont plates, hérissées, d'aspect chiffonné, de couleur blanche à gris brun et de consistance pâteuse (16). Cependant, la réversion complète vers la forme levure peut ne pas être obtenue avant 4 ou 5 passages sur de nouveaux milieux tous les 8 Jours.

c) Inoculation à l'animal

L'inoculation expérimentale de *H. capsulatum* var. *farciminosum* a été tentée chez la souris, le cobaye et le lapin. Les souris dont l'immunité a été supprimée sont très sensibles à cette inoculation et peuvent être utilisées pour le diagnostic de la maladie (1).

2. Épreuves sérologiques

Il existe des publications décrivant les différentes épreuves qui permettent de rechercher les anticorps spécifiques de l'agent causal ainsi qu'un test d'hypersensibilité retardée qui permet de détecter la réaction d'immunité à médiation cellulaire. Les anticorps apparaissent habituellement au moment ou juste après l'apparition des symptômes.

a) Épreuves par immunofluorescence

- **Immunofluorescence indirecte**

L'épreuve qualitative suivante a été décrite par Fawi (7).

- Les micro-organismes servant à détecter les anticorps proviennent de l'étalement sur une lame porte-objet du contenu de lésions ou d'une fine émulsion en solution saline de germes en phase levure ;
- Les lames porte-objet sont fixées à la flamme ;
- Elles sont ensuite lavées dans une solution de tampon phosphate (PBS) pendant 1 min ;
- Les sérums à tester non dilués sont déposés sur la lame porte-objet et ensuite incubés 30 min à 37 °C ;
- Les lames sont ensuite lavées 3 fois pendant 10 min en PBS ;
- Un anticorps anti-cheval, conjugué à l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC) et dilué de façon appropriée, est déposé ensuite sur la lame qui est incubée 30 min à 37 °C ;
- Les lames sont ensuite lavées 3 fois pendant 10 min en PBS ;
- Elles sont enfin observées au microscope à immunofluorescence.

- **Immunofluorescence directe**

L'épreuve suivante a été décrite par Gabal *et al.* (8).

- La fraction globulinique du sérum à tester est précipitée, puis remise en suspension jusqu'à atteindre le volume initial du sérum dans une solution saline. Le sérum est alors congugué à l'ITCF ;
- Des petits morceaux de colonies mycéliennes du germe sont mises en suspension dans 1 ou 2 gouttes de solution saline déposées sur une lame porte-objet. À l'aide d'une seconde lame porte-objet, les morceaux de colonies sont alors écrasés et étalés sur la lame de façon à former un film ;
- Les lames sont fixées par la chaleur ;
- Les lames sont lavées en PBS pendant 1 min ;
- Les lames sont incubées 60 min à 37 °C, en présence de différentes dilutions de sérum conjugué ;
- Les lames sont lavées 3 fois en PBS, chaque fois durant 5 min ;
- Les lames sont examinées au microscope à immunofluorescence ;

b) Épreuve immuno-enzymatique indirecte

L'épreuve suivante a été décrite par Gabal & Mohamed (10).

- L'agent pathogène sous forme mycélienne est obtenu sur gélose de Sabouraud dextrosée, en tubes incubés durant 4 semaines à 26 °C. Trois colonies sont prélevées et broyées dans 50 ml de PBS stérile. La suspension obtenue est diluée à 1/100, et cette dilution est utilisée pour sensibiliser les 96 puits des plaques de microtitrage, à raison de 100 µl par puits ;
- Les plaques sont incubées toute une nuit à 4 °C ;
- Les plaques sont lavées avec du PBS additionné de Tween 20 (0,5 ml/litre) (PBS-T), 3 fois 3 min chacune ;
- Les plaques, placées sur agitateur automatique, sont incubées avec de la sérum-albumine bovine à 5 %, à raison de 100 µl/puits, entre 23 et 25 °C durant 30 min ;
- Les plaques sont lavées avec du PBS-T, 3 fois 3 min chacune ;

- vi) Les sérums sont dilués de 2 en 2 dans du PBS-T en commençant à la dilution 1/50 et incubés entre 23 et 25 °C pendant 30 min ;
- vii) Les plaques sont lavées avec du PBS-T, 3 fois 3 min chacune ;
- viii) Des Ig G de chèvre anti-cheval marquées à la peroxydase sont diluées au 1/800 et placées à raison de 100 µl/puits, sur agitateur automatique, pour incubation durant 30 min entre 23 et 25 °C ;
- ix) Les plaques sont lavées avec du PBS-T, 3 fois 3 min chacune
- x) Finalement, du peroxyde d'hydrogène et de l'ABTS (2,2'-Azino-di-[3-ethyl-benzthiazoline]-6-sulphonic acid) en tampon citrique à pH 4 sont ajoutés, à raison de 100 µl/puits ;
- xi) Les plaques sont lues après 60 min dans un spectrophotomètre de 405 nm de longueur d'onde ;
- xii) Deux valeurs d'absorption sont relevées pour chacune des dilutions du sérum, et ce sont les écarts à la normale et les pourcentages moyens d'absorption qui sont pris en compte pour l'interprétation des résultats.

c) Test d'hémagglutination passive.

Le test suivant a été décrit par Gabal & Khalifa (9).

- i) L'agent pathogène est multiplié durant 8 semaines sur de la gélose de Sabouraud dextrosée. Cinq colonies sont alors raclées, broyées et mises en suspension dans 200 ml de solution saline puis soumises aux ultrasons durant 20 min. Les éléments mycéliens restants sont éliminés par filtration, et le filtrat lui-même est dilué au 1/160 ;
- ii) Des globules rouges normaux de mouton (GRM) sont lavées, traitées à l'acide tannique, relavées et mises en suspension à 1 % ;
- iii) Différentes dilutions de la préparation antigénique sont mélangées avec les GRM tannées et incubées 1 h au bain-marie à 37 °C. Les GRM sont récoltées par centrifugation, lavées 3 fois dans une solution saline tamponnée et remises en suspension à 1 % ;
- iv) Les sérums à tester sont inactivés par chauffage à 56 °C pendant 30 min puis absorbés sur un égal volume de GRM lavées ;
- v) Les dilutions de sérum (0,5 ml) sont placées dans des tubes à essai avec 0,05 ml de GRM tannées recouvertes d'antigène ;
- vi) L'agglutination est observée 2 et 12 h plus tard ;
- vii) La réaction est considérée comme positive lorsque les GRM forment un tapis uniforme au fond du tube. Le test est négatif lorsque les GRM sont assemblées en « bouton » au fond du tube.

d) Tests cutanés d'hypersensibilité retardée

Deux tests cutanés d'hypersensibilité retardée ont été décrits pour le diagnostic de la lymphangite épizootique. Le premier l'a été par Gabal et Khalifa puis a été adapté par Ameni *et al.* (5, 9).

- i) Une culture pure de *H. farcinimosum* est entretenue pendant 8 semaines sur gélose de Sabouraud dextrosée additionnée de 2,5 % de glycérol. Cinq colonies sont raclées et broyées dans 200 ml de solution saline, puis congelées et décongelées 5 fois et enfin soumises aux ultrasons (amplitude de 40°) pendant 20 min. Les éléments mycéliens restants sont éliminés par centrifugation à 1006 *g* à 4 °C pendant 11 min. La stérilité de la préparation est vérifiée par ensemencement d'un aliquote sur gélose de Sabouraud dextrosée, et incubation pendant 4 semaines à 26 °C ;
- ii) 0,1 ml de cette préparation contenant 0,2 mg/ml de protéine sont inoculés par voie intradermique au niveau de l'encolure des animaux ;
- iii) Le point d'inoculation est examiné et la réaction est considérée comme positive si une zone localement indurée et en relief apparaît 24 à 48 h après l'injection. Un accroissement de l'épaisseur de la peau supérieur à 4 mm est considéré comme positif.

Un second test possible, à « l'histofarcine », a été décrit par Soliman *et al.* (18).

- i) Une forme mycélienne du germe est obtenue par culture durant 4 mois entre 23 et 25 °C sur des disques de polystyrène flottant à la surface de 250 ml de milieu pour PPLO, additionné de 2 % de glucose et de 2,5 % de glycérine ;

- ii) Le filtrat de cette culture, débarrassé des formes mycéliennes, est mélangé à de l'acétone (2/1) et on laisse le tout reposer durant 48 h à 4 °C ;
- iii) Le surnageant est décanté et on laisse l'acétone s'évaporer ;
- iv) Le précipité est remis en suspension à 1/10 en eau distillée, jusqu'à reconstitution de son volume initial ;
- v) Les animaux reçoivent 0,1 ml de cet antigène par voie intradermique au niveau de l'encolure ;
- vi) Le point d'inoculation est examiné et la réaction est considérée comme positive si une zone localement indurée et en relief apparaît 24, 48 et 72 h après l'injection.

C. SPÉCIFICATIONS APPLICABLES AUX VACCINS ET AUX PRODUITS BIOLOGIQUES À USAGE DIAGNOSTIQUE

La maladie est ordinairement maîtrisée par élimination des sources d'infection, obtenue par abattage de chevaux contaminés et application de strictes mesures d'hygiène. Des publications ont rapporté l'emploi de vaccins à germes tués (2) ou vivants atténués (20) en zone d'enzootie, avec d'assez bons succès semble-t-il.

Les antigènes utilisés pour les tests cutanés d'hypersensibilité ont été décrits au paragraphe précédent.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AL-ANI F.K. (1999). Epizootic lymphangitis in horses: a review of the literature. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **18**, 691–699.
2. AL-ANI F.K., ALI A.H. & BANNA H.B. (1998). *Histoplasma farciminosum* infection of horses in Iraq. *Veterinarski Arhiv.*, **68**, 101–107.
3. AMENI G. (2006). Preliminary trial on the reproducibility of epizootic lymphangitis through experimental infection of two horses. Short Communication. *Veterinary J.*, **172** (3), 553–555.
4. AMENI G. & TEREFE W. (2004). A cross-sectional study of epizootic lymphangitis in cart-mules in western Ethiopia. *Preventive Vet. Med.*, **66**, 93–99.
5. AMENI G. TEREFE W. & HAILU A. (2006). Histofarcin test for the diagnosis of epizootic lymphangitis in Ethiopia: development, optimisation and validation in the field. *Veterinary J.*, **171**, 358–362.
6. CHANDLER F.W., KAPLAN W. & AJELLO L. (1980). Histopathology of Mycotic Diseases. Year Book Medical Publishers, Chicago, USA, 70–72 and 216–217.
7. FAWI M.T. (1969). Fluorescent antibody test for the serodiagnosis of *Histoplasma farciminosum* infections in Equidae. *Br. Vet. J.*, **125**, 231–234.
8. GABAL M.A., BANA A.A. & GENDI M.E. (1983). The fluorescent antibody technique for diagnosis of equine histoplasmosis (epizootic lymphangitis). *Zentralbl. Veterinarmed. [B]*, **30**, 283–287.
9. GABAL M.A. & KHALIFA K. (1983). Study on the immune response and serological diagnosis of equine histoplasmosis (epizootic lymphangitis). *Zentralbl. Veterinarmed. [B]*, **30**, 317–321.
10. GABAL M.A. & MOHAMMED K.A. (1985). Use of enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of equine *Histoplasma farciminosi* (epizootic lymphangitis). *Mycopathologia*, **91**, 35–37.
11. GUERIN C., ABEBE S. & TOUATI F. (1992). Epizootic lymphangitis in horses in Ethiopia. *J. Mycol. Med.*, **2**, 1–5.
12. HERVE V., LE GALL-CAMPODONICO P., BLANC F., IMPROVISI, L., DUPONT, B, MATHIOT C. & LE GALL F. (1994). Histoplasmosis a *Histoplasma farciminosum* chez un cheval africain. *J. Mycologie Med.*, **4**, 54.
13. JUNGEMAN P.F. & SCHWARTZMAN R.M. (1972). Veterinary Medical Mycology. Lea & Febiger. Philadelphia, USA.

14. KASUGA T., TAYLOR T.W. & WHITE T.J. (1999). Phylogenetic relationships of varieties and geographical groups of the human pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum* darling. *J. Clin. Microbiol.*, **37**, 653–663.
15. LEHMANN P.F. HOWARD D.H. & MILLER J.D. (1996). Veterinary Mycology. Springer-Verlag, Berlin, Germany, **96**, 251–263.
16. ROBINSON W.F. & MAXIE M.G. (1993). The cardiovascular system. *In: Pathology of Domestic Animals*, Vol. 3. Academic Press, New York, USA, 82–84.
17. SINGH T. (1965). Studies on epizootic lymphangitis. I. Modes of infection and transmission of equine histoplasmosis (epizootic lymphangitis). *Indian J. Vet. Sci.*, **35**, 102–110.
18. SOLIMAN R., SAAD M.A. & REFAI M. (1985). Studies on histoplasmosis farciminosii (epizootic lymphangitis) in Egypt. III. Application of a skin test ('histofarcin') in the diagnosis of epizootic lymphangitis in horses. *Mykosen*, **28**, 457–461.
19. UEDA Y., SANO A. TAMURA M., INOMATA T., KAMEI K., YOKOYAMA K., KISHI F., ITO J., Y., MIYAJI M. & NISHIMURA K. (2003). Diagnosis of histoplasmosis by detection of the internal transcribed spacer region of fungal rRNA gene from a paraffin-embedded skin sample from a dog in Japan. *Vet. Microbiol.*, **94**, 219–224.
20. ZHANG W.T., WANG Z.R., LIU Y.P., ZHANG D.L., LIANG P.Q., FANG Y.Z., HUANG Y.J. & GAO S.D. (1986). Attenuated vaccine against epizootic lymphangitis in horses. *Chinese J. Vet. Sci. Tech.*, **7**, 3–5.

*
* *