



Comment confirmer le diagnostic de myopathie atypique ?

Anne-Christine François¹, Benoit Renaud², Mireille Weber¹, Christel Marcillaud-Pittel³, François Boemer⁴, Marion Jourdan³, Christophe Cello⁴, Eric Richard⁵, Pascal Gustin¹, Dominique Votion²

¹ Département des Sciences Fonctionnelles, Faculté de Médecine vétérinaire, Pharmacologie et Toxicologie, FARA, ULiège, Belgique

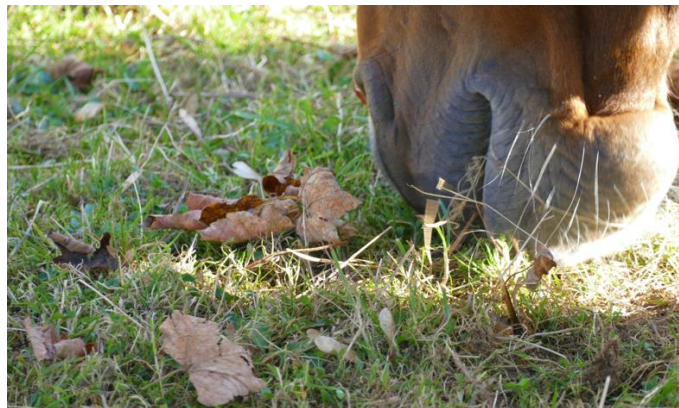
² Pôle Équin, FARA, Faculté de Médecine vétérinaire, ULiège, Belgique

³ Réseau d'Epidémiologie et de Surveillance en Pathologie Équine (RESPE), Caen, France

⁴ Laboratoire de Biochimie génétique, CHU, Université de Liège, Liège, Belgique

⁵ Normandie Université, UNICAEN, Labéo Frank Duncombe, Route de Rosel, 1 - 14280 Saint-Contest, France

acfrancois@ulg.ac.be



Ce qu'il faut retenir

La myopathie atypique des équidés est une intoxication saisonnière des chevaux suite à l'ingestion de toxines présentes dans l'érable sycomore (*Acer pseudoplatanus*). Il existe deux systèmes de déclaration de cas présumés de myopathie atypique. Les cas français peuvent être renseignés auprès du Réseau d'Epidémiologie et de Surveillance en Pathologie Équine (RESPE ; France) et tous les autres cas européens, auprès du groupe d'alerte de la myopathie atypique (Atypical Myopathy Alert Group, AMAG ; Belgique). Dans le but de pouvoir étudier les cas cliniques recensés, il est nécessaire de déterminer la probabilité que ces cas déclarés soient de vrais cas de myopathie atypique. Pour les classer, un algorithme est proposé. Cet algorithme est basé sur un précédent algorithme proposé avant la mise au point de nouvelles méthodes diagnostiques. Il est basé sur l'historique, les signes cliniques et l'utilisation d'analyses sanguines. Outre l'intérêt scientifique de cet algorithme, il est proposé aux praticiens afin de les aider (1) dans leur détection des cas de myopathie atypique et (2) à confirmer ou infirmer un diagnostic de myopathie atypique en procédant étape par étape.

1 Contexte et objectifs

La myopathie atypique (MA) des équidés est une intoxication saisonnière des chevaux suite à l'ingestion d'une toxine, l'hypoglycine A (HGA) présente dans les samares (fruits) et les plantules de l'érable sycomore (*Acer pseudoplatanus*), un arbre issu de la famille des Sapindaceae¹. Une seconde toxine peut se retrouver dans les fruits de cette famille : il s'agit de la méthylène-cyclopropylglycine ou MCPG. Récemment, cette dernière a été mise en évidence chez des chevaux atteints de MA². L'HGA et le MCPG sont métabolisés dans l'organisme en leur métabolite toxique : l'acide méthylcyclopropylacétique (MCPA) et l'acide méthylcyclopropylformyl (MCPF) respectivement^{1,3}. Ces métabolites inhibent deux enzymes intervenant dans la β -oxydation des acides gras, les acyl-CoA déshydrogénases et l'énoyl-CoA hydratase, respectivement³.

Il existe deux systèmes de déclaration de cas présumés de myopathie atypique. Les cas français seront préférentiellement renseignés auprès du Réseau d'Epidémiologie et de Surveillance en Pathologie Équine (RESPE ; France) et tous les autres cas européens, auprès du groupe d'alerte de la myopathie atypique (Atypical Myopathy Alert Group, AMAG ; Belgique). Depuis 2006, ces systèmes ont conjointement permis l'enregistrement de près de 3000 cas intégrés dans une base de données commune. Ces données ont déjà

démontré leur utilité : par exemple, avant la découverte de la cause, elles ont permis d'identifier un facteur de risque associé à la présence d'arbres et a mis en évidence, dans une étude de cas belges, que 100% des cas se trouvaient sur une prairie comportant des érables sycomores.

Afin de pouvoir analyser les caractéristiques des cas cliniques recensés, il est nécessaire de déterminer la probabilité que ces cas déclarés soient de vrais cas de myopathie atypique. En 2012, van Galen et al. ont proposé un algorithme qui classe les cas en 5 catégories : les cas confirmés (CC), les cas hautement probables (HP), les cas peu probables (LP, le « L » venant de l'anglais « low »), les cas dont le diagnostic final était un diagnostic autre que celui de la myopathie atypique (OD pour « Other Diagnosis », en anglais) et les cas douteux (DC pour « Doubtful Case »)⁴. Cet algorithme procède selon les étapes de la démarche clinique : récolte de l'anamnèse (*i.e.* historique), description des signes et examen clinique, réalisation de tests de laboratoire dont l'analyse de l'activité sérique des créatines-kinases (CK) et le recourt à une analyse histologique de prélèvements musculaires. Cependant, les résultats d'histologie peuvent amener des résultats faux-positifs et des résultats faux-négatifs. En effet, les lésions histologiques ne sont pas spécifiques de la maladie ce qui peut engendrer de faux-positifs tandis que la totalité des muscles n'étant pas entreprise par la MA, un prélèvement en dehors d'une zone atteinte peut résulter en un faux-négatif⁵.

De plus, depuis la découverte de la cause en 2014¹, de nouvelles méthodes diagnostiques ont été développées. Dans le sang et dans l'urine, il est possible désormais de déterminer les concentrations (1) des toxines, l'HGA et le MCPG, (2) de leur métabolite toxique retrouvé sous forme conjuguée (Tableau 1) ainsi que (3) des acylcarnitines. La modification sévère des concentrations de certaines acylcarnitines dans le sang conduit à un profil caractéristique associé à la maladie³. Certaines de ces acylcarnitines servent à établir un pronostic de survie grâce à une formule mathématique basée sur les concentrations particulières de trois acylcarnitines : l'acétylcarnitine (C2-carnitine), la décadienoylcarnitine (C10:2-carnitine) et la stéarylcarnitine (C18-carnitine)⁶.

Un nombre croissant de cas rapportés au RESPE et à l'AMAG sont documentés du dosage du MCPA-carnitine et/ ou de l'HGA. À la connaissance des auteurs, les autres dosages ne sont actuellement réalisés que dans un laboratoire allemand.

Notre étude a pour objectif de proposer un nouvel algorithme incluant les nouveaux dosages à disposition. Le but de ce nouvel algorithme est de permettre (1) de classer les cas recensés, (2) d'aider les praticiens dans leur détection des cas de myopathie atypique ainsi que (3) de les aider, étape par étape, à confirmer ou infirmer un diagnostic de myopathie atypique.

Tableau 1 : toxines, métabolites toxiques et formes conjuguées détectées dans le sérum et l'urine

Toxines dosées dans le sang et l'urine	Métabolites toxiques non dosés	Formes conjuguées dosées dans le sang et l'urine
Hypoglycine A (HGA)	Acide méthylcyclopropylacétique (MCPA-CoA)	MCPA-carnitine et MCPA-glycine
Méthylèncyclopropylglycine (MCPG)	Méthylcyclopropylformyl (MCPF-CoA)	MCPF-carnitine et MCPF-glycine

2 Méthode

La base de données a été amendée des résultats des dosages disponibles pour l'année 2018 pour les cas hospitalisés à la clinique vétérinaire universitaire de l'Université de Liège. Pour ces cas, un diagnostic de présomption avait été établi par l'équipe clinique. Les paramètres sanguins ont été utilisés pour confirmer le diagnostic à savoir, un profil en acylcarnitines modifié et des dosages positifs pour l'HGA et le MCPA-carnitine. À partir de ces cas bien documentés, les fréquences des paramètres liés à l'historique, l'examen clinique, les résultats des analyses de sang dont l'activité sérique des CK ont été déterminés.

3 Résultats

Trente cas ont été inclus dans l'étude. De ces 30 cas présumés, tous avaient un profil en acylcarnitine modifié pour au moins 1 acylcarnitine (C2-carnitine ; 60% des cas), la décadienoylcarnitine (C10:2-carnitine ; 100% des cas) et la stéarylcarnitine (C18-carnitine ; 47% des cas) et présentaient dans leur sang de l'HGA et du MCPA-carnitine. Tous les cas de l'étude ont donc été confirmés. À partir de l'analyse de ces cas, un nouvel algorithme est proposé. Le nouvel algorithme proposé conserve les 4 catégories suivantes : CC, HP, LP et OD. Il ajoute les catégories « cas probables » (P) et ne tient plus compte des DC qui seront dès lors répartis dans les catégories LP, P ou HP. Selon l'anamnèse et les signes cliniques, les cas vont être classés de manière provisoire dans une des catégories suivantes : LP, P ou HP d'être un cas de myopathie atypique.

Le point clé de l'anamnèse est la possibilité de contact avec l'érable sycomore (présents chez 100% des cas confirmés). Il faut donc que le cheval puisse avoir accès à un espace extérieur mais seul 40% des déclarants

des cas rapportaient la présence de samares dans la prairie (60% pas de réponse, 0% négative). Si le cheval est au box, il doit l'être depuis plus d'une semaine afin de pouvoir exclure le diagnostic de myopathie atypique. La présence de l'érable sycomore est indispensable mais il est parfois difficile pour les propriétaires ou les gestionnaires de pâture de le mettre en évidence. En effet, en automne, par temps venteux, les samares peuvent être disséminées à plus de 200 mètres de l'arbre « mère ».

Figure II :
Pigmenturie
chez un cheval
atteint de
myopathie
atypique



Les signes cliniques rencontrés dans plus de 50% des cas de cette étude sont les suivants : pigmenturie (urine de couleur café observée dans 85% des cas), faiblesse musculaire (97%), raideur (100%), tremblements musculaires ou fasciculations (62%). L'appétit était conservé (81%). La température rectale du cheval est dans les normes (entre 37 et 38°C). La présence de certains signes cliniques semble varier selon les séries cliniques et les années comme la dysphagie, l'obstruction œsophagienne (aucun dans cette série), l'appétit qui peut varier de l'absence à la voracité, la présence d'œdème au niveau de la tête ou la présence de dysfonctions cardiaques.

Parmi les chevaux hospitalisés, seuls 38% étaient en décubitus (cheval couché). Il est possible que le fait que l'hospitalisation ait nécessité un transport, cela ait introduit un biais dans la fréquence de ce signe clinique. Sur base de l'historique et des signes cliniques, une première catégorisation en OD, LP, P HP est obtenue. Il est à noter que 7 cas (23%) avaient réalisé un effort dans les 48h de l'apparition des signes cliniques. Cet élément de l'anamnèse ne peut plus être utilisé pour discriminer une myopathie d'effort d'une myopathie atypique.

Une fois cette première catégorisation réalisée, les tests sanguins vont permettre de confirmer ou d'invalider les cas cliniques. La mesure de l'activité des CK était supérieure à 10.000 UI/L ou hors des limites de mesure dans 88% des cas. La détermination du taux sanguin en HGA ne permet pas à elle-seule de confirmer un cas clinique et est seulement le signe d'une exposition à la toxine (des chevaux cliniquement sains, pâturant sur des prairies de cas, présentent de l'HGA dans le sang). Il sera donc nécessaire de l'amender d'autres tests comme l'analyse du MCPA-carnitine ou, mieux encore, la détermination du profil des acylcarnitines et ce particulièrement lorsque le taux de CK est inférieur à 10.000 UI/L. Pour ces derniers, le profil des acylcarnitines était modifié et des taux significatifs de MCPA-carnitine et d'HGA étaient détectés.

4 Applications pratiques

L'utilisation de cet algorithme permettra au vétérinaire praticien d'affiner ou d'exclure le diagnostic de myopathie atypique. Au regard du caractère fulgurant de la maladie, il est nécessaire de pouvoir poser un diagnostic rapidement afin de mettre en place le traitement symptomatique recommandé.

5 Perspectives

Cet algorithme devra être amendé des analyses des dernières données de notre sérothèque ainsi que des cas plus douteux ou de « faux-cas » afin de vérifier la véracité de cet algorithme. De plus, la mise en évidence de la présence de MCPG chez des chevaux atteints de myopathie atypique pourrait le modifier. Il faudra d'autres études afin de connaître la proportion du ou des rôles(s) du MCPG et de son métabolite le MCPF dans la clinique des cas de myopathie atypique.

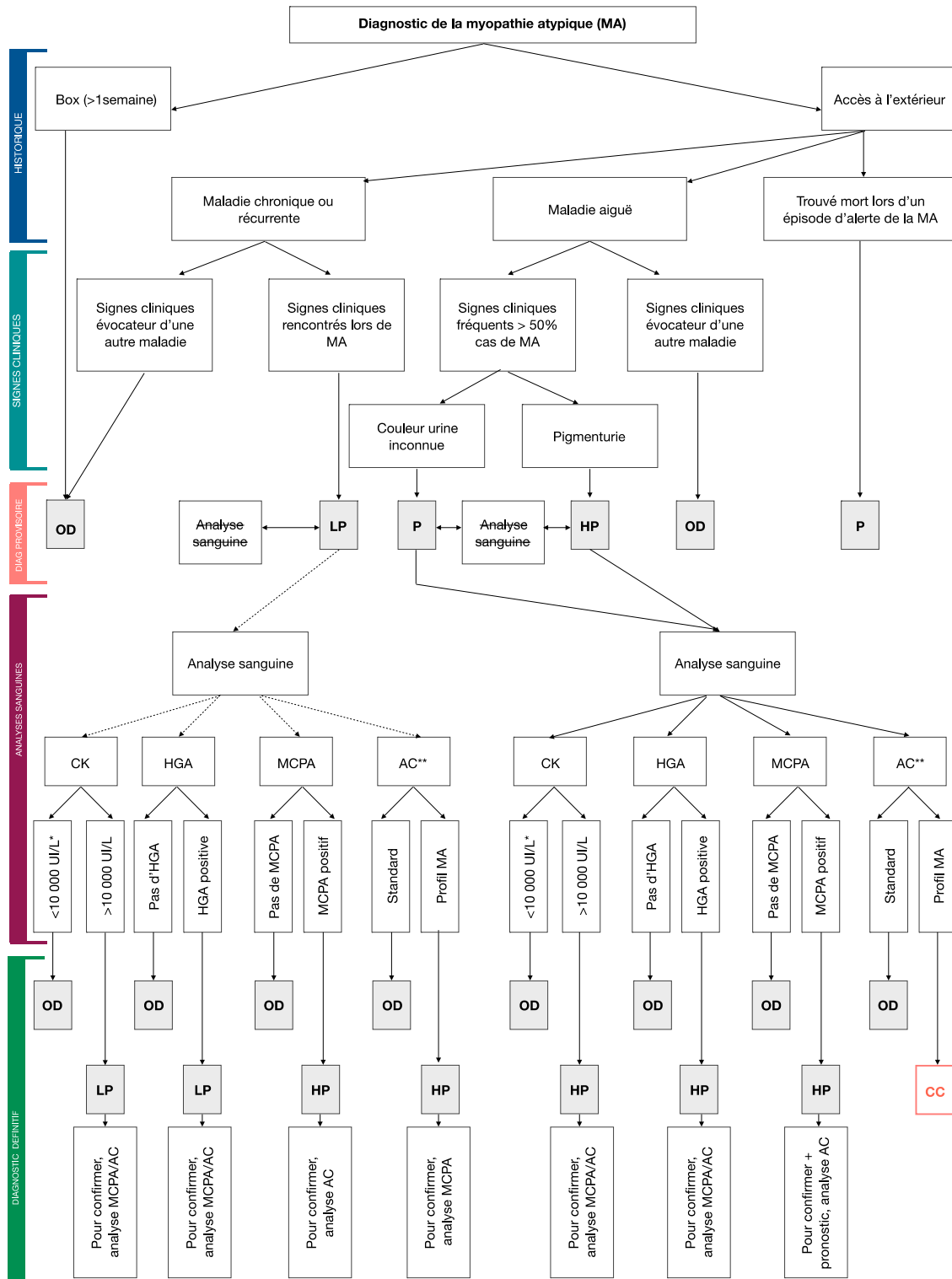
6 Références

1. Votion DM, van Galen G, Sweetman L, et al. Identification of methylenecyclopropyl acetic acid in serum of European horses with atypical myopathy. *Equine Vet J.* 2014;46(2):146-149. doi:10.1111/evj.12117.
2. Bochnia M, Sander J, Ziegler J, et al. Detection of MCPG metabolites in horses with atypical myopathy. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211698. doi:10.1371/journal.pone.0211698.
3. Westermann CM, Dorland L, Votion DM, et al. Acquired multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency in 10 horses with atypical myopathy. *Neuromuscul Disord.* 2008;18(5):355-364. doi:10.1016/j.nmd.2008.02.007.
4. van Galen G, Saegerman C, Marcillaud Pitel C, et al. European outbreaks of atypical myopathy in grazing horses (2006-2009): Determination of indicators for risk and prognostic factors. *Equine Vet J.* 2012;44(5):621-625. doi:10.1111/j.2042-3306.2012.00555.x.
5. CASSART D, BAISE E, CHEREL Y, et al. Morphological alterations in oxidative muscles and mitochondrial structure associated with equine atypical myopathy. *Equine Vet J.* 2007;39(1):26-32. doi:10.2746/042516407X157765.

6. Boemer F, Detilleux J, Cello C, et al. Acylcarnitines profile best predicts survival in horses with atypical myopathy. PLoS One. 2017;12(8):1-23. doi:10.1371/journal.pone.0182761.

7. Van Galen G, Marcillaud Pitel C, Saegerman C, et al. European outbreaks of atypical myopathy in grazing equids (2006-2009): Spatiotemporal distribution, history and clinical features. Equine Vet J. 2012;44(5):614-620. doi:10.1111/j.2042-3306.2012.00556.x.

Figure III : Nouvel algorithme pour le diagnostic de myopathie atypique



Légende : Voir le texte pour les abréviations (AC : acylcarnitines) - *l'activité des CK s'élève en général 5 à 6 heures après l'atteinte musculaire : une analyse trop précoce peut ne pas refléter la destruction musculaire donc un second test peut être nécessaire - ** AC peuvent être utilisées pour établir un pronostic