RAPPORT DE SYNTHÈSE

Référence du projet : D65-1418 – SAMA II

Titre du projet : Système d'Alerte de la Myopathie Atypique

Date de démarrage et de fin du projet : du 01/01/2022 au 14/07/2024

Durée du projet : 30 mois et 2 semaines

Organismes partenaires du projet

Nom partenaire 1 : Faculté de Médecine vétérinaire, Université de Liège

Adresse internet partenaire 1 : https://www.fmv.uliege.be/; https://www.uliege.be/

Contact : VOTION, Dominique-M., dominique.votion@ULiege.be

Nom partenaire 2 : Fourrages Mieux, ASBL

Adresse internet partenaire 2 : https://www.fourragesmieux.be/

Contact : KNODEN, David, knoden@fourragesmieux.be

Nom partenaire 3 : Arsia, ASBL

Adresse internet partenaire 3 : https://www.arsia.be/

Contact : PETIJEAN, Thierry, knoden@fourragesmieux.be

1. Contexte

La myopathie atypique des équidés est une intoxication saisonnière, généralement fatale, causée par l'ingestion de toxines présentes dans les samares et plantules de l'érable sycomore. Identifiée pour la première fois en Belgique en 2000, elle est depuis devenue un problème majeur de santé équine dans une dizaine de pays européens. La maladie, au caractère fulgurant avec un temps de survie moyen de seulement 24 heures, est responsable de la mort de plus de 75% des équidés touchés, représentant environ 20 000 cas recensés depuis 2006, à l'échelle européenne. En Belgique, les cas se concentrent en Région wallonne, où la distribution des érables sycomores est plus marquée.

Les séries de cas apparaissent principalement en automne, parfois jusqu'au début de l'hiver, ainsi qu'au printemps, la période estivale semblant peu à risque. L'intoxication est étroitement liée aux conditions de pâturage, et plusieurs facteurs environnementaux, comme les tempêtes automnales, contribuent à la dispersion des samares et, ainsi, à l'augmentation du risque. Cette situation peut également concerner d'autres espèces herbivores, notamment les ruminants et certains animaux de parcs zoologiques, où des cas de myopathie atypique ont été confirmés chez les cervidés et camélidés.

En l'absence d'un traitement curatif, la prévention reste l'outil principal pour limiter l'impact de cette maladie complexe, due à une interaction de multiples facteurs de risque et de protection. Cette prévention repose sur une gestion adaptée des pâturages, visant à limiter le contact avec les sources toxiques (essentiellement les samares de l'érable sycomore à l'automne et ses plantules, au printemps) et à favoriser l'accès à des pâturages sécurisés et de qualité, surtout en automne et au printemps. En parallèle, une gestion adaptée de l'alimentation et des pratiques d'élevage peuvent potentiellement réduire le risque. Enfin, afin de contribuer à la survie des animaux intoxiqués, il est important de trouver un traitement spécifique.

2. Objectifs

Cette recherche avait pour objectif de développer et de tester des outils de prévention contre la myopathie atypique des équidés en agissant à la fois à l'échelle de l'environnement et de l'animal. Pour le volet environnemental, cette recherche visait d'abord à identifier les facteurs favorisant l'apparition de cette intoxication, en déterminant les sources toxiques (*e.g.*, espèces d'arbres, les variations saisonnières, ainsi que les risques associés aux fourrages et à l'eau de boisson, etc.). Cette recherche visait également à proposer des méthodes de gestion durable pour réduire l'exposition toxique par des pratiques adaptées aux réalités de terrain et respectueuses de l'environnement. Pour le volet animal, la recherche a examiné les facteurs de risque propres aux équidés afin de mieux les comprendre et les limiter. Une première phase de recherche, menée durant la première triennale, avait déjà permis d'identifier certains de ces facteurs de risque. Par ailleurs, les recherches ont élargi la notion de risque à d'autres espèces animales, les résultats ayant révélé que cette intoxication n'était pas exclusive aux équidés. Le projet SAMA II s'est donc appuyé sur ces résultats antérieurs pour tester des techniques de prévention à l'échelle de l'environnement. En outre, SAMA II, avait pour objectif d'identifier des molécules susceptibles de prévenir et/ ou traiter la myopathie atypique. Enfin, des recommandations pratiques, basées sur les résultats obtenus, ont été proposées et testées. Afin de maximiser l'impact de ces études et des mesures préventives, la diffusion des résultats auprès du grand public et des secteurs concernés constituait également un objectif clé du projet.

2. Conclusions synthétiques d'interprétation des résultats des travaux

Les résultats principaux de la recherche menée au cours de cette première triennale sont listés ci-après. Les travaux publiés sont disponibles via le répertoire institutionnel de l'Université de Liège, *i.e*. ORBi (https://orbi.uliege.be). Les informations les plus pertinentes pour les acteurs de terrains sont également disponibles via les site Internet des partenaires de la recherche (www.myopathie-atypique.be, www.fourragesmieux.be et www.arsia.be). Les publications sont en Open Access ou le seront dans l'année qui suit l'impression lors d'embargo imposé par l'éditeur. Les **résultats principaux** sont mise en évidence, en gras.

Les conclusions basées sur les résultats des travaux menés concernent (1) la prévention à l'échelle de l'animal, (2) la prévention à l'échelle de la prairie et (3), l'identification de molécules à caractère préventif et/ ou curatif.

Prévention à l'échelle de l'animal – **Les analyses sanguines ont révélé l'existence d'intoxications subcliniques** (cf. Renaud et al., 2024 ; *Large-Scale Study of Blood Markers in Equine Atypical Myopathy Reveals Subclinical Poisoning and Advances in Diagnostic and Prognostic Criteria* ; https://hdl.handle.net/2268/321296) ce qui souligne la nécessité d'une prise en charge précoce des chevaux affectés et de leurs compagnons de pâturage. En cas d'intoxication, il est recommandé de retirer immédiatement les compagnons de la pâture pour limiter leur exposition aux toxines. Grâce à la collaboration de plusieurs zoos européens, il a été démontré que l'analyse sanguine permet de mieux gérer les enclos et paddocks en identifiant les espèces exotiques potentiellement exposées au risque (présence de MCPA-carnitine), voire présentant des modifications biochimiques compatibles avec l'apparition d'une myopathie atypique. D'autre part**, de nouvelles espèces animales ont été confirmées à risque d'intoxication à l'érable sycomore dont des gnous qui s'ajoutent aux zèbres, cerfs du Père David et les chameaux** (cf. Renaud et al., 2022 ; *Acer pseudoplatanus: A Potential Risk of Poisoning for Several Herbivore Species* ; https://hdl.handle.net/2268/294119)

Prévention à l'échelle de la prairie – À l'échelle de la prairie, les tests réalisés confirment l'importance d'une gestion active et préventive pour réduire l'exposition des chevaux aux toxines liées aux érables sycomores, particulièrement en éliminant les samares à l'automne et les plantules au printemps. Bien que certaines techniques mécaniques comme la herse rotative aient montré une efficacité partielle, elles ne garantissent pas une sécurité complète et présentent parfois des impacts indésirables sur le couvert végétal. **L'élimination mécanique, bien que pertinente, doit donc être intégrée dans une stratégie plus large de gestion des risques, car elle seule ne suffit pas à éliminer toutes les sources de danger**. Des visites personnalisées ont révélé la diversité des pratiques et besoins des propriétaires, soulignant l'utilité des conseils de gestion adaptés. **Une grille d'évaluation des risques enrichie d'une FAQ**, a été conçue afin d' aider les propriétaires à identifier les zones à risque et à adapter leurs pratiques.

La toxicité des érables pouvant s'étendre à plusieurs centaines de mètres, la sensibilisation et la coopération avec le voisinage sont cruciales. **un guide (en cours de réalisation) a été rédigé afin de faciliter les interactions entre propriétaires équins et voisins en abordant les aspects législatifs, administratifs et pratiques**. Grâce à cette approche collaborative, les propriétaires pourront mieux gérer les risques tout en respectant leur environnement.

Identification de molécules à caractère préventif et/ ou curatif – Les précurseurs toxiques présents dans plusieurs arbres du genre *Acer* (*i.e.* les érables) dont l'*Acer pseudoplatanus* sont l'hypoglycine A (HGA) et le méthylène-cyclopropyle-glycine (MCPrG). Ces protoxines sont métabolisées (sites de métabolisation principaux inconnus en début de triennale) en métabolites toxiques (le méthylène-cyclopropyle-acétate [MCPA] et le méthylène-cyclopropyle-formyle [MCPF], respectivement). Couplés au Coenzyme A, le MCPA et le MCPF inhibent des étapes de la β-oxydation des acides gras. Ces inhibitions biochimiques se déroulent dans la mitochondrie et conduisent à l'accumulation d'acyl-conjugués à la carnitine ou la glycine dans les tissus et le sang. Grâce à

l'analyse des tissus prélevés chez des chevaux décédés de myopathie atypique, nous avons montré que (1) **les protoxines sont largement distribuée à tous les organes après absorption intestinale**, (2) **des quantités significatives d'HGA sont encore présentes dans ces organes** tandis que le MCPrG n'est décelable qu'en quantité négligeable et (3) **le muscle est le site majeur de transformation des protoxines en toxines** métaboliquement actives (cf. (Sander et al., 2023 ; *Tissue Specific Distribution and Activation of Sapindaceae Toxins in Horses Suffering from Atypical Myopathy*) sont disponible en libre accès via : https://hdl.handle.net/2268/307731). La présence d'HGA non métabolisée dans les tissus et le sang suggère qu'une **thérapie pourrait cibler l'inhibition de la transformation de l'HGA en son métabolite toxique**.

Pour tester l'effet de molécules à caractère préventif ou curatif de l'empoisonnement à l'érable sycomore, nous avons entrepris des travaux sur 3 modèles d'intoxication, (1) les fermenteurs qui reproduisent le microbiote intestinal, (2) la culture cellulaire et (3) les embryons/larves de poissons-zèbres dont les deux derniers se sont avérés les plus pertinents.

Les fermenteurs n'ont pas permis de tester des molécules mais l'étude du microbiote a montré que (1) **le microbiote fécal des chevaux intoxiqués diffère de celui de leur compagnon de pâture qui lui-même diffère de celui de chevaux non exposés au risque toxique**, et que (2) **les concentrations sanguines de MCPA-carnitine et celles d'une acylcarnitine à longue chaîne) expliquent de manière significative la variation de la composition microbienne fécale entre les différents groupes de chevaux** (cf. François et al., en phase finale de rédaction ; *Unravelling Faecal Microbiota Variations in Equine Atypical Myopathy: A Comparative Analysis*).

Les tests de cytotoxicité et de viabilité sur cultures cellulaires ont été conçus pour être compatibles avec les méthodes de criblage thérapeutique à haut débit, généralement réalisées dans des plaques à 384 puits (cf. Kruse, C. ; *Myopathie atypique équine : vers une thérapie ciblée*. Thèse défendue le 21 mai 2024 https://hdl.handle.net/2268/318558. Un criblage thérapeutique est désormais possible. L'objectif est le repositionnement de médicaments. Cette technique consiste à utiliser des médicaments existants, déjà approuvés pour une pathologie spécifique, afin de traiter d'autres maladies. Cette technique permet de gagner du temps et de réduire les coûts de développement, puisque les molécules repositionnées ont déjà été testées en termes de sécurité et de pharmacocinétique. Elle est particulièrement utile pour identifier rapidement des traitements potentiels contre des maladies nouvelles ou rares.

Les embryons/larves de poissons-zèbres se sont révélés être un modèle d'intoxication pertinent et facile d'emploi, reproduisant partiellement les modifications biochimiques observées chez les chevaux atteints de myopathie atypique (cf. Wouters et al., 2024 ; *A Zebrafish Embryo Model to Screen Potential Therapeutic Compounds in Sapindaceae Poisoning* ; https://hdl.handle.net/2268/323740. Avec ce modèle, il a été possible de tester 31 molécules sélectionnées pour leur potentiel thérapeutique. Parmi celles-ci, **plusieurs ont en partie contrecarré le processus pathologique lors de co- ou pré-traitement avec l'HGA et/ou le MCPA**, avec des degrés d'efficacité variés. Ces résultats doivent être confrontés aux modèles cellulaires. Après consolidation des résultats, les molécules d'intérêt pourraient être proposées dans le cadre de la prise en charge de la myopathie atypique, sous réserve d'études précliniques complémentaires.

Les résultats sous formes vulgarisées sont ou seront disponibles *via* les sites internet des différents partenaires : http://www.myopathie-atypique.be; https://www.fourragesmieux.be/ et https://www.arsia.be/

3. Impact actuel sur l'agriculture wallonne et perspectives futures de cet impact

Actuellement, la myopathie atypique des équidés, causée par l'ingestion de toxines de l'érable sycomore, a un impact significatif sur l'agriculture wallonne, en particulier pour les éleveurs de chevaux. Depuis les premiers cas recensés en Belgique, en 2000, la maladie a été reconnue dans de nombreux pays d'Europe. Depuis le recensement des cas équins européens opéré à partir de 2006 par les porteurs du projet, il est estimé que plus de 20.000 équidés ont été intoxiqués en Europe dont plus de 75% sont décédés.

La progression de cette intoxication, probablement due à des facteurs environnementaux comme la colonisation des espaces par l'érable sycomore, des conditions météorologiques favorables à la toxicité (e.g. conditions tempétueuses faisant tomber en masse de samares à l'automne) ou encore les épisodes récurent de sècheresse estivale contribuent possiblement à cette progression. Les ruminants, bien que moins touchés, présentent des traces de toxines dans le sang et le lait, ce qui requiert une surveillance étroite pour évaluer les effets éventuels sur la santé animale et humaine. Ce risque, pour la santé humaine, lié à la présence des toxines dans les produits d'animaux pâturant à proximité d'érables sycomores, est à surveiller sans le surévaluer à ce stade. Actuellement, les cas d'intoxication d'espèces non équines sont anecdotiques mais le risque pour ces espèces pourrait devenir significatif si les conditions favorables à la toxicité environnementale augmentent. Une attention particulière doit être portée aux animaux des parcs zoologiques ainsi que le suggère la confirmation du diagnostic de myopathie atypique chez des cervidés, des camélidés ou encore plus récemment, chez des gnous.

De manière générale, la présence des toxines dans le sang d'animaux de différentes espèces et d'altérations biochimiques chez ces animaux en apparence sains montrent que le risque d'intoxication est important pour les animaux gardés à la pâture, à l'automne et au printemps, à proximité d'érables sycomores, que ce soit des équidés ou une autre espèce animale. Ces animaux peuvent, sans signe précurseur, manifester soudainement les signes cliniques de l'empoisonnement, souvent d'une extrême gravité et entraînant le décès dans la majorité des cas.

Pour atténuer ces risques, des pratiques agricoles sont conseillées, telles que l'évitement de la production de foin en lisière de forêts d'érables sycomores et la préservation de pâturages de qualité. Une grille d'évaluation du risque a été développée pour aider les exploitants à identifier les zones sûres dans leurs parcelles, permettant ainsi une gestion ciblée du risque. Celle-ci, en outre, favorisera la mise en pratique de mesures adaptée à chaque cas, notamment grâce à une « FAQ » annexée à cette grille d'évaluation et reprenant toutes les questions utiles pour une gestion du risque sur le terrain. Des outils pédagogiques sont également proposés pour informer le voisinage et renforcer la collaboration entre propriétaires équins et riverains, d'autant que les samares peuvent se disperser loin de l'arbre source.

Il est important de rappeler que tous les érables ne sont pas toxiques et la plantation d'érables planes et/ ou d'érables champêtres doit être à favorisée par rapport aux érables sycomores aux alentours des pâturages. De manière plus générale, il est important pour la Région wallonne lors de distribution d'arbres aux particuliers, de reboisement ou d'arborisation de lieux de s'assurer que les arbres plantés ne sont pas toxiques pour les animaux.

Les résultats de la recherche indiquent qu'il est nécessaire de déceler précocement les animaux à risque, de prendre les mesures en conséquences. Les perspectives de cette recherche sont une meilleur cohabitation avec un arbre considéré comme indigène et un meilleur traitement de la maladie.

En conclusion, la prévention de l'intoxication aux érables sycomores nécessite une approche intégrée, combinant des techniques de gestion de la prairie, des outils d'évaluation du risque et une sensibilisation des parties prenantes. L'ensemble des résultats met en évidence l'importance d'un soutien personnalisé et de ressources facilement accessibles pour aider les propriétaires à faire face aux défis de cette problématique complexe.