

Année  
3

## Chimiosite : (Bio)Chimie clinique et myopathie chez l'athlète équin Investigation multiplexe par « -omiques » de biomarqueurs potentiels lors de myopathies induites par l'exercice.

**Simon Perrin**

Sous la direction d'Eric Richard, Anne Renault et Bruno Sesboüé  
LABÉO – Audevard - Inserm

La Rhabdomyolyse Récurrente induite par l'Exercice (RER) est la myopathie la plus fréquente chez le trotteur. Ce syndrome se manifeste par des crises aiguës entraînant une perte d'entraînement et, dans 50% des cas, une incapacité à concourir pendant 1 à 10 semaines. Les formes subcliniques constituent la seconde cause non locomotrice de contre-performance (24% des cas). Les méthodes usuelles ne permettent ni de poser précocement un diagnostic ni de prédire la survenue d'une crise aiguë. La gestion préventive de l'exercice apparaît comme une solution pour accorder cette pathologie à la vie de l'athlète. Cette gestion repose sur le suivi de paramètres biochimiques et nécessite la connaissance préalable du profil physiologique de réponse à l'exercice du trotteur. Le projet vise à (1) caractériser la réponse physiologique à l'exercice ; (2) définir des biomarqueurs pour détecter précocement l'occurrence de RER ; (3) évaluer l'intérêt potentiel de moyens préventifs. La phase 1 implique 5 chevaux lors d'un exercice standardisé sur tapis roulant. Lors de la phase 2, 12 couples de chevaux appariés (CTL & RER) sont soumis à un exercice standardisé sur piste puis prélevés pendant 2 mois successifs (suivi longitudinal). Pour la phase 3, 12 chevaux RER reçoivent aléatoirement un placebo ou le moyen préventif à tester. Des prélèvements sanguins et musculaires sont analysés à l'aveugle, par approches multiplexes, spectrométriques et non ciblées (LC-ESI-Q-ToF et nLC-MALDI-ToF-ToF). Les travaux réalisés en phase 1 ont permis le développement et la validation de méthodes d'analyse, de caractérisation et d'identification des métabolites. Chez le trotteur CTL, 36 composés évoluant en réponse à l'exercice (biomarqueurs de l'exercice) ont été mis en évidence dans le plasma. Parmi ceux-ci, 20 biomarqueurs dont 12 exclusifs ont été détectés 15 minutes post-effort (PE), en comparaison aux autres temps (repos, 4h et 24h PE). Une formule chimique a été identifiée pour 34/36 biomarqueurs et une identification proposée pour 11 d'entre eux (dont des produits terminaux d'oxydations ; esters de carnitine ; dérivés d'acide-aminés ; métabolites de prostaglandines et d'hormones stéroïdiennes). La comparaison des métabolomes musculaires (*Gluteus medius* vs. *Vastus lateralis*) a permis de discriminer 15 biomarqueurs au repos, dont 2 également discriminés à 4h PE. Une formule chimique a été identifiée pour 14/15 biomarqueurs et une identification proposée pour 10 d'entre eux. L'ensemble des biomarqueurs identifiés correspondaient à des acylcarnitines et des phospholipides (dont phosphoéthanolamines et phosphosphingosines). La valorisation des résultats de la phase 1 sous forme de publication scientifique est en cours. Les résultats préliminaires ont fait l'objet d'un poster en congrès. L'analyse des profils sériques en acylcarnitine par LC-QqQ-MS a ainsi également été effectuée en phase 2. La concentration en C2-carnitine est significativement ( $P < 0,001$ ) plus élevée 15min PE ( $2,773 \pm 1,793 \mu\text{mol/L}$ ) par rapport au repos ( $0,855 \pm 0,630 \mu\text{mol/L}$ ) et à 4h PE ( $1,136 \pm 0,719 \mu\text{mol/L}$ ). Le ratio C2/Co- est significativement augmenté à 15min PE par rapport au repos. Les ratios de C3/Co-, C3/C2- et C4/C2-carnitine sont significativement diminués à 15min PE par rapport au repos. Le ratio C3/Co est également significativement supérieur dans le groupe CTL par rapport au groupe RER ( $P < 0,01$ ). Le ratio 15min PE / repos pour la C4-carnitine est significativement augmenté ( $P = 0,01$ ) dans le groupe RER ( $1,247 \pm 0,503$ ) par rapport au CTL ( $0,910 \pm 0,239$ ). Ces résultats sont actuellement soumis pour présentation en congrès et feront également l'objet d'une publication scientifique. Par ailleurs, la définition d'un "profil physiopathologique" de la RER est actuellement en cours par analyse en composantes principales (ACP) et régression linéaire. Les analyses (LC-MS/MS) des échantillons issus de la phase 2 longitudinale ainsi que les prélèvements et l'analyse des échantillons de phase 3 sont en cours de finalisation. Le projet a permis le développement de nouvelles méthodes analytiques, sur base d'échantillons sanguins et musculaires, pour l'investigation de la RER chez le trotteur. À ce stade, les résultats du projet ont permis (1) de définir un profil physiologique en réponse à l'exercice chez le trotteur CTL, et (2) d'identifier des critères biomarqueurs discriminant les chevaux avec historique de RER des chevaux CTL. Les derniers prélèvements (3) sont en cours. La finalisation des investigations en cours devrait également permettre d'améliorer la gestion sportive des chevaux athlètes atteints de RER.