

## LA RECHERCHE DANS L'ATAXIE, À QUOI CA SERT

Il y a quelques jours à peine, j'avais au téléphone une jeune dame enceinte pour une première grossesse qui s'inquiétait de transmettre l'ataxie de Friedreich à son futur bébé.

L'information qu'elle me donnait sur sa famille, confirmait l'existence d'un risque réel que j'évaluai empiriquement à 1 sur 32, soit près de 1000 fois supérieur au risque de la population générale qui est de 1 sur 25,000 à 50,000.

Il y a à peine trois ans, je n'aurais rien pu faire pour soulager son inquiétude. Il n'eut pas été surprenant que ce couple préfère interrompre la grossesse plutôt que de prendre un risque aussi élevé de mettre au monde un enfant atteint d'une maladie héréditaire aussi grave.

L'ataxie de Friedreich est une maladie progressive caractérisée par une perte de la coordination des mouvements débutant généralement à l'adolescence et entraînant la perte de la marche vers le début de la vingtaine. Le langage devient difficile à cause de l'incoordination motrice, mais l'intelligence n'est pas touchée. La faiblesse musculaire consécutive aux lésions neurologiques, provoque des déformations des pieds, le pied creux, et de la colonne vertébrale, la scoliose. L'ataxie de Friedreich n'est plus considérée comme une maladie neurologique pure. Depuis sa description par Nicolaus Friedreich il y a 130 ans, la maladie qui porte son nom n'avait pas sensiblement retenu l'attention des chercheurs cliniciens, avant qu'un jeune ataxique québécois du nom de Claude St-Jean refuse qu'on l'étiquette du nom d'une maladie dont on ne connaissait ni la cause, ni le mode de transmission, encore moins le remède. Sous l'impulsion de ce bagarreur infatigable et grâce au don d'organisateur du docteur André Barbeau, prenait forme en 1973, la première étude coopérative québécoise des dégénérescences du cervelet et de la moelle épinière.

Au cours de la décade qui a suivi, plus de 60 chercheurs et cliniciens du Québec et de l'étranger, ont travaillé en collaboration en vue de préciser la nature et l'évolution de l'ataxie de Friedreich et de ses variantes, son mode d'hérédité et si possible, sa cause. C'est grâce à ces études, auxquelles ont pris part une cinquantaine de familles québécoises d'ataxiques, qu'on a réussi à mieux définir les signes et symptômes de la maladie de Friedreich, son évolution et les complications les plus fréquentes. Il devint évident qu'on était en face d'une maladie non seulement neurologique, mais bien multi-systémique avec entre autres complications, l'atteinte cardiaque et dans près de la moitié des cas, un diabète sucré. Ce n'est pas de leur neuropathie que décéderont les personnes atteintes de l'ataxie de Friedreich, mais plutôt d'une défaillance cardiaque.

Les recherches collaboratives nous ont aussi appris que l'hérédité de la maladie de Friedreich est toujours autosomique récessive. Pour être à risque de développer la maladie, une personne doit avoir été conçue à partir de deux cellules germinales parentales, chacune portant un gène défectueux dont la combinaison provoque l'apparition éventuelle des signes et symptômes caractéristiques. Comment se fait-il que

les parents ne soient pas atteints, et qu'il n'y ait pas d'histoire familiale positive, aussi haut qu'on peut remonter?

La réponse est simple. Une personne portant un seul gène de l'ataxie de Friedreich, dispose d'une copie du gène normal dans toutes ses cellules, alors que l'ataxique lui-même ne dispose que de deux copies défectueuses.

A chaque génération précédente, l'un ou l'autre des parents devait être porteur d'une de ces copies défectueuses. On peut ainsi remonter très loin dans le temps et dans l'espace. Les recherches généalogiques réalisées à partir des familles québécoises, ont permis de remonter à un couple ancestral commun, originaire du Perche et présumé avoir introduit une copie du gène de l'ataxie de Friedreich en Nouvelle France au début du 17<sup>ième</sup> siècle. Jean Guyon, Mathurine Robin et 7 de leurs 8 enfants débarquèrent à Québec en 1634. Ils y firent baptiser deux autres enfants. Les efforts du docteur Barbeau et de ses collaborateurs québécois et étrangers ne furent malheureusement pas récompensés par la découverte du défaut de base dans l'ataxie de Friedreich. Après avoir réalisé un inventaire minutieux de la littérature scientifique et médicale, toutes les fonctions de l'organisme des ataxiques s'avérant altérées par la maladie, ont été sondées cliniquement et en laboratoire. Plusieurs dysfonctions dans l'utilisation des sucres, dans la formation de la bile et dans le transport d'acides aminés, ont été mises en évidence. Soit qu'elles ne touchent qu'un groupe d'ataxique et pas tous, soit qu'elles aient plutôt les caractéristiques propres à un effet secondaire qu'à une cause, soit que leur correction n'entraîne pas d'amélioration du cours de la maladie, quoiqu'il en soit, la plus grande partie des anomalies rapportées purent être éliminées à titre de facteur étiologique.

En 1985, autant à cause des résultats décevants de la recherche clinique et des essais thérapeutiques qu'à la lumière des possibilités nouvelles qu'ouvrait la génétique moléculaire avec la localisation du gène de la Chorée de Huntington, le docteur Barbeau et son comité scientifique de l'Association canadienne de l'ataxie de Friedreich proposait comme nouveau mandat de "localiser le site chromosomique des gènes des différentes formes d'ataxie récessives au Canada français : maladies de Friedreich, Charlevoix-Saguenay et Acadienne et caractériser biochimiquement des gènes." Emporté prématurément par la maladie, il n'aura pas la joie d'apprendre la localisation au chromosome 9 du gène de l'ataxie de Friedreich, par le docteur Susan Chamberlain et son équipe du St-Mary's Hospital de Londres, en 1988. Il n'aura pas connu non plus la mise en place d'un réseau international de collaboration en recherche génétique qui regroupe aujourd'hui plusieurs équipes de cliniciens et fondamentalistes autour d'un objectif commun, la localisation et le décodage des gènes responsables des ataxies héréditaires dans le monde.

Au Québec seulement, les recherches en génétique ont été menées auprès de 65 familles multiplexes, c'est à dire comptant plus d'un enfant atteint, pour la maladie de Friedreich et de 19 familles pour l'ataxie de Charlevoix-Saguenay. Cette dernière maladie qu'on appelle ARSACS en jargon médical, se retrouve essentiellement dans des familles dont les ancêtres proviennent de la région de Charlevoix et du Saguenay-Lac St-Jean. L'ARSACS se manifeste plus tôt que la maladie de Friedreich, la marche étant

difficile même dans l'enfance. Les malades présentent une démarche spastique et verront s'installer une fonte musculaire prédominante surtout au niveau des extrémités. L'ARSACS n'affecte pas l'intelligence, ne provoque pas de cardiomyopathie, ni de diabète. C'est une maladie qui comme la maladie de Friedreich, détruit petit à petit la capacité d'interaction du malade avec son environnement, leur rendant impossible la réalisation des objectifs vitaux, familiaux et sociaux que se fixent tous les adolescents normaux. L'impact psychologique et émotionnel de ces deux maladies irrémédiablement progressives, est énorme autant pour l'individu et sa famille, que pour la société en général, qui se voit privée de certains de ses éléments humains les plus valables, car les ataxiques sont pour la plupart à l'image de Claude St-Jean, doués d'une intelligence et d'une force de caractère hors du commun. Le gène responsable de l'ARSACS n'est pas le même que celui de la maladie de Friedreich. Les recherches effectuées au Québec, principalement dans le laboratoire que maintient l'Association canadienne de l'ataxie de Friedreich au Centre de recherche de l'Hôpital Ste-Justine de Montréal, ont permis d'exclure le gène de l'ARSACS du chromosome 9 et de plusieurs autres sites chromosomiques où se retrouvent des gènes responsables de choréïe, l'ataxie familiale dominante, etc. Il est de prime importance que ces travaux de recherche continuent, dans le but de localiser ce gène et d'en connaître la structure et la fonction, car en plus de permettre dans l'immédiat, la détection des porteurs sains et la prévention des récurrences dans les familles à risque, les connaissances acquises en regard d'une forme d'ataxie, profitent aux autres maladies de même nature. Il existe par exemple, une variante "Acadienne" de l'ataxie de Friedreich retrouvée dans des familles habitant la péninsule acadienne du Nouveau-Brunswick et aussi loin qu'en Louisiane, chez les "Cajuns". L'ataxie de Friedreich acadienne est une forme moins sévère et plus lentement progressive que la forme classique. Pourtant, les études récentes réalisées par les chercheurs de l'Hôpital Ste-Justine confirment qu'il s'agit bien d'une maladie dont le gène responsable est étroitement lié à la région du chromosome 9 où se trouve le gène de la maladie de Friedreich classique. Jusqu'à présent, 10 familles acadiennes ont été répertoriées et étudiées par les chercheurs québécois. Fait surprenant, on retrouve chez les ataxiques acadiens, comme chez les ataxiques de Friedreich classiques du Québec, des particularités génétiques suggérant qu'il y a eu introduction simultanée ou successive de plusieurs gènes responsables de la maladie de Friedreich dans ces deux populations. Les études généalogiques n'ont pas encore permis de remonter les familles d'ataxie de Friedreich acadienne à ses ancêtres communs, mais cette démarche pourrait se réaliser bientôt avec l'appui de la communauté acadienne du Nouveau-Brunswick et l'aide financière de l'ACAF.

Pour revenir à notre jeune femme enceinte, les réalisations récentes de la génétique moléculaire nous permettent de répondre sans délai à sa demande. Nous avons répertorié les membres des familles paternelles et maternelles les plus susceptibles de nous aider à établir les caractéristiques moléculaires des chromosomes 9 impliqués dans la transmission de l'ataxie de Friedreich à deux membres de la famille paternelle. Avec la collaboration des apparentés et de leurs médecins, des échantillons sanguins ont été prélevés dès le lendemain afin d'extraire l'ADN des cellules blanches nécessaires à Ste-Justine, a réalisé les empreintes génétiques à l'aide de sondes spécifiques pour la région chromosomique d'intérêt. On a caractérisé chacun des deux chromosomes 9 portant les

gènes responsables de l'ataxie de Friedreich dans cette famille. Si l'un ou les deux conjoints s'avèrent non porteurs d'un de ces deux gènes, les risques d'avoir un enfant atteint sont à proprement parler inexistant. Si les deux conjoints s'avèrent par contre tous les deux porteurs, le risque initial de 1 sur 32, passera à 1 sur 4. Nous leur offriront alors la possibilité d'un diagnostic prénatal par amniocentèse, cette technique maintenant courante qui permet d'obtenir du liquide et des cellules amniotiques à l'aide d'un prélèvement transabdominal chez la femme enceinte au début du second trimestre. Dans le cas qui nous intéresse, bien sûr le diagnostic prénatal permettra de déterminer les caractéristiques moléculaires des deux chromosomes paternel et maternel transmis au fœtus à la conception et selon le cas, la présence ou l'absence de risque de développer éventuellement la maladie ne cause. Ce bénéfice indirect des recherches médicales n'est pas la prévention qui les intéresse, mais plutôt le traitement. A quoi sert-il de faire des recherches si les seules personnes qui peuvent en profiter sont celles qui ne sont pas malades ? C'est une question très difficile, qui remet en cause non seulement la recherche dans l'ataxie héréditaire, mais la recherche médicale en général. Au départ il apparaît plus bénéfique de concentrer la plus grande partie des énergies humaines et des ressources financières dans une direction qu'on sait pertinemment être garante de succès à moyenne ou longue échéance, que de prendre le risque de gaspiller énergie et ressources à sonder plusieurs voies de recherche à la fois surtout lorsqu'on n'a pas d'indice quant à la cause de la maladie qui nous intéresse. C'est cette approche qu'a privilégié le docteur André Barbeau en mettant sur pied le groupe coopératif québécois, en 1973. C'est encore cette philosophie qui soutient les démarches de recherche actuelle et futures en génétique moléculaire. Le principe en est élémentaire. Quand on ne sait pas faire, il est nécessaire de compter sur la collaboration des malades.

Au Québec et en Acadie, la collaboration ça n'est pas un problème. Le problème, c'est qu'on ne peut faire avancer les recherches avec deux techniciennes, aussi rapidement qu'on le pourrait avec quatre ou six. La lenteur en recherche médicale sur les ataxies héréditaires, provient plus du manque de ressources financières que du manque d'imagination des chercheurs ou d'un délai technologique. Les gens nous demandent souvent, "est-ce que ça s'attrape comme le SIDA ou est-ce que ça se transmet par le sang, ou un microbe, un germe peut-être ?". La réponse vous est maintenant connue, n'est-ce pas ! Les ataxies héréditaires sont comme leur nom le dit, des maladies familiales à transmission génétique. À chaque nouvel enfant qui est conçu, les deux cellules parentales contribuent respectivement entre 50,000 à 80,000 gènes, leur nombre exact n'est pas encore précisé, mais ce qu'on sait c'est que parmi ces gènes, deux sont défectueux, l'un d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle, et cela suffit à changer le cours de la vie d'un individu, de sa famille et de la société qu'il habite. En soutenant la recherche dans l'ataxie, l'individu qui n'est pas atteint et qui n'a pas d'histoire familiale d'ataxie, contribue en quelque sorte une police d'assurance pour ses propres enfants et les générations qui suivent. En effet, si ça leur arrivait vous seriez bien contents de savoir qu'on approche un peu plus tous les jours de la solution désirée.

Serge B Melançon M.D.  
Chef du service génétique médical Hôpital Ste-Justine  
"Eldorado" printemps 1994