

## Assemblée Générale Annuelle du 17 novembre 2002

### **Exposé du Dr. Bernard Brais**

Présentation:

Je suis à la fois neurologue, généticien et historien. Également responsable de la clinique des ataxies avec le Dr. Luc Marchand (Hôtel-Dieu de Montréal) depuis le départ du Dr. Massimo Pandolfo et auparavant le Dr. Botez. Je suis neurologue et généticien à la clinique neuromusculaire au centre Lucie-Bruneau (à Montréal) depuis plus d'un an et je m'occupe des jeunes enfants avec le Dr. Michel Vanasse à la clinique de l'hôpital Marie-Enfant (Montréal).

Dans les mois à venir, je commencerai à rencontrer les gens ataxiques dans Jonquière où je fais clinique avec le Dr. Jean Mathieu et Michel Vanasse. Nous irons vers le Saguenay où moi je travaille beaucoup sur les cas difficiles de Jean Mathieu mais en particulier les personnes ataxiques qui n'ont pas les formes communes. Ce sera le thème de ma présentation et en particulier du projet que vous subventionnez et qui a beaucoup progressé grâce au Dr. Duquette.

Je parlerai d'une problématique qui est très particulière au Québec, car il y a des formes plus fréquentes que d'autres, il y a des grands groupes i.e. des ataxies dominantes (un père ou une mère atteint qui transmet le gène à la moitié de leurs enfants). Ces formes sont rares et n'expliquent pas l'ensemble des ataxies au Québec. Ce qui est très présent au Québec, ce sont des ataxies récessives: les deux (2) parents n'ont rien, mais malheureusement un enfant sur quatre (4) héritera de la mutation. L'exemple clé est l'ataxie de Friedreich. Ce n'est pas la seule connue, il y a aussi celle du Saguenay, vitamino-dépendant (vitamine E), télangiectasie et également une série dont les mutations, les gènes, sont connus et pour certaines où il y a des traitements un petit peu préventifs comme la télangiectasie qui est très rare au Québec. Pour la majorité des gens que l'on suit à l'Hôtel-Dieu, nous savons qu'ils ont l'ataxie, nous savons qu'ils ont une dégénérescence, une atrophie du cervelet et on leur dit : "C'est ça votre maladie". Bof!... Pour l'ataxie Charlevoix-Saguenay, c'est très clair. Un simple diagnostic et c'est suffisant.

Il y a des ataxies spino-cérébelleuses, qui présentent d'autres manifestations, d'autres systèmes qui ne sont pas touchés, mais il reste qu'elles n'ont pas les mêmes expressions classiques que l'ataxie de Friedreich. Certaines ont été transmises d'un parent à leurs enfants, d'autres pas du tout. Pour l'ataxie récessive de Charlevoix-Saguenay, nous avons fait beaucoup de progrès, au niveau de la compréhension, durant les dernières années, mais là encore, c'est de l'ordre de 10% des gens qui défilent à la clinique. Il y en a d'autres qui n'ont pas d'étiquettes. Ils sont considérés comme ataxie, mais on ne peut pas leur accoler autres choses.

Quand on fait un premier bilan à partir des premiers individus testés jusqu'en juillet 2002, c'est-à-dire 153 personnes, on remarque que des 55 personnes qui furent diagnostiquées ataxique, 33 étaient prouvées, au point de vue diagnostic. La majorité était des Friedreich.

Dans les faits, 35% avait été testées et 60% d'entre elles avaient obtenu un diagnostic (i.e. la forme d'ataxie). Donc on a pu poser un diagnostic sur moins du tiers des gens. C'est malheureux, mais le manque de connaissance, le savoir, ne nous permettent pas d'en dire davantage. On fait ce qu'on peut pour avoir un diagnostic ferme. Par contre, la génétique nous permettra de l'éclaircir un peu mieux.

Dans les faits, 21% de notre clientèle a un diagnostic prouvé. Ce qui est très clair, c'est qu'un grand nombre des ataxies sont récessives, donc des gens l'ont reçue de deux parents non atteints.

L'ataxie Charlevoix-Saguenay n'est pas présente seulement dans cette région mais aussi dans Montréal et ailleurs. On dit que ce sont des ataxies à caractère régional. Les gens de cette région furent atteints, non pas parce qu'ils étaient cousins, mais bien parce qu'ils présentaient le même patrimoine génétique (parce que tous les québécois sont cousins). La probabilité qu'ils aient un ancêtre commun est de plus de 96%. Comme Saguenéen, c'est encore plus grand et ils ne se marient pas plus entre cousins, non, au contraire. C'est ce qui m'intéresse en tant que neuro-généticien : cette réalité pour mieux comprendre qu'est-ce qui ne va pas chez vous.

Le Québec est une mosaïque génétique. Cette réalité génétique de la mosaïque régionale fait que certaines mutations régionales responsables de l'ataxie sont plus fréquentes dans certaines régions. L'exemple classique est l'ataxie de Charlevoix-Saguenay mais il y en a d'autres. Jean-Pierre Bouchard a identifié une ataxie en Beauce. Toute la rive sud de la Beauce, de La Chaudière à Rimouski, où beaucoup de gens souffrent de cette ataxie relativement moins sévère comparativement à la Friedreich. C'est une ataxie tardive survenant dans la quarantaine qui peut s'associer à des problèmes de coordination à l'examen et c'est à peu près tout. Ils ont identifié 36 personnes en un an. Ceci nous dit que certaines régions ont plus de chance que deux individus qui décident de se marier, partagent ce matériel génétique, même s'ils ne sont pas cousins. Le partage des mutations récessives communes est donc augmenté ainsi que leurs chances d'avoir des enfants avec une ataxie.

Je vais vous parler d'une de ces formes. La question territoriale sera ma façon de procéder dans la réalisation de mon projet. La première chose que je demande à un patient est: « De quelle région viens-tu ? » Car si vous me dites que vous venez, par exemple, de Portneuf, je pense immédiatement à un autre patient qui vient de cette région, car ce peut être la même maladie, peu importe le degré d'évolution. Ça peut me permettre de voir comment la maladie évolue. C'est ce genre de filtre régional que j'utilise et c'est une méthode qui fonctionne.

Je vais vous parler d'une ataxie fréquente au Québec. Il y a un an, j'ai vu certains ataxiques qui avaient cette particularité: ils avaient tous une fonte importante des muscles de la main. Ils avaient tous de petites mains. On pense tout de suite à une maladie des nerfs qui y est associée. Dans l'ataxie de Friedreich, on retrouve aussi cette fonte.

En 1980, Jean-Pierre Bouchard avait décrit deux familles du Nouveau-Brunswick dont la mère était originaire du Québec et le père New-Brunswickois d'origine acadienne, et il avait constaté une amyotrophie des muscles. C'est une combinaison très particulière.

Des onze familles, six ont le même mode de transmission. Les parents ne sont pas atteints, le quart des enfants sont atteints; ils démontrent une faiblesse dans les mains, certains vont développer des difformités dans les os des mains, des pieds. On ne sait pas encore s'il y a une perte de l'ouïe qui pourrait y être associée. Mais c'est une famille de Lanaudière, pas de Charlevoix.

Au Québec, on divise le patrimoine génétique en deux (2) grands groupes: celui du nord-est que l'on associe à l'ataxie Charlevoix-Saguenay (la génétique du corps calleux) et d'autres maladies plus près de la région du Saguenay qui est un patrimoine plus homogène ET un patrimoine du sud qui est plus métissé parce que c'est une région qui a été colonisée d'une façon beaucoup plus tardive et avec un grand nombre de colons du deuxième régime français, donc beaucoup plus de diversités, et dans les faits, il y a un effet fondateur, sauf qu'on ne l'a pas trouvé. La contribution des acadiens est très importante.

On est en train d'étudier la construction du patrimoine génétique. Il y a quatre peuples fondateurs : les acadiens français du bas du fleuve, les anglophones, les loyalistes qui sont venus des États-Unis et un grand contingent anglo-normand qui est venu de Jersey travailler dans la Baie des Chaleurs. Il y a d'ailleurs plusieurs familles de naissance qui sont encore là. Ils ont leurs propres maladies génétiques. La Friedreich, par exemple, est présente chez les anglo-normands et on tente de savoir si c'est une contribution acadienne.

Ce qui est certain à ce moment-ci, c'est que les caractéristiques comme on les perçois se produisent vers 16-17 ans, ce qui est plutôt tardif. Il y a cette amyotrophie et cette fonte importante des muscles. Tous les gens n'ont pas de réflexes (maladie du nerf périphérique qui contrôle la perception du toucher), un mouvement particulier des yeux, difficile à contrôler et pas de maladies cardiaques. L'espérance de vie est bonne et au niveau du scan, le cervelet est touché. On a pu constater qu'il y avait une élévation d'une protéine embryonnaire. Maintenant avec toutes ces constatations on peut très facilement dire : "Vous avez cette maladie".

Avec des tests biochimiques il a été possible de voir que cette ataxie ressemblait à une autre forme d'ataxie qui a été cernée depuis 1998. Même si les descriptions cliniques ne correspondent pas tout à fait, elles étaient associées à l'élévation de cette même protéine.

Dans les derniers jours, le Dr. Duquette a regardé plusieurs cas qui avaient donné du sang pour un diagnostic, dans le contexte de l'étude, et on s'est rendu compte que pour la région identifiée comme porteuse d'un gène responsable de l'ataxie récessive, presque tout le monde partage cette région. Alors, quand je vous disais que c'était une affaire de famille.

Cette ataxie a déjà été identifiée de façon nominative chez 20 personnes. Tous ces gens semblent partager la même descendance. C'est un acadien qui est venu au Nouveau-Brunswick qui a donné cette mutation. Dans les faits, on est rendu à essayer de trouver un gène que l'on a identifié dans une région très petite qui pourrait vraiment bien expliquer la maladie. On essaiera ultérieurement d'expliquer la mutation du gène en question.

Quand je vous disais au début de mon exposé qu'il a été impossible de poser un diagnostic clair à toutes les personnes qui sont venues à la clinique. La raison est qu'on ne possède pas tous les tests pour le prouver. Dans quelques mois, certains d'entre vous sauront qu'ils ont cette maladie. Cela va toucher beaucoup d'enfants qui naissent et qui naîtront avec la maladie. Cela représente un problème énorme. Il faudra contacter des gens (pour diagnostic) du Québec et de l'Acadie.

L'Eldorado (Hiver 2002 – Printemps 2003)