

Québec, le 16 juin 2020

Fondation de l'ataxie de Charlevoix-Saguenay

Rapport intérimaire

Projet

« Caractérisation des déficiences musculaires associées aux difficultés à la marche et aux transferts chez des personnes atteintes d'ARSCS ; de la cellule à la fonction »

Chercheur responsable du projet

Luc J. Hébert

Chercheurs principaux

Luc J. Hébert

Élise Duchesne

Cynthia Gagnon

Stagiaire postdoctoral

Olivier Audet

Étudiante au doctorat

Isabelle Lessard

Note d'introduction

Ce rapport demeure un rapport intérimaire. Un rapport détaillé final sera envoyé à la Fondation lorsque les analyses auront été complétées pour l'ensemble des données et lorsque les articles scientifiques en lien avec les données obtenues auront été soumis pour publication.

Mise en contexte

L'étude des facteurs limitants la mobilité des personnes atteintes de l'ARSCS s'inscrit dans la continuité des travaux de recherche des professeurs Luc J. Hébert, Cynthia Gagnon et Élise Duchesne. L'avancée des travaux d'Isabelle Lessard, doctorante, sous la supervision des professeurs Luc J. Hébert et Cynthia Gagnon a permis d'obtenir des données EMG de muscles des membres inférieurs et du tronc chez des personnes atteintes d'ARSCS. Ces récents travaux ont mis en évidence la présence d'un niveau important de co-contractions des muscles fléchisseurs et extenseurs du genou lors de mouvements actifs (article soumis). Cette observation n'a été rapportée que dans une seule étude pilote réalisée auprès de 8 patients atteints d'ARSCS, une étude publiée en 1980.⁴ En lien avec cette étude de Richards, un stagiaire en recherche sous la supervision du professeur Hébert (Joseph Cashman-Kadri) a démontré à partir d'une étude pilote portant sur 5 participants (3 ARSCS et 2 contrôles), que tous les participants atteints de l'ARSCS avaient des ratios de co-contraction extrêmement élevés.^{5,6}

Cette observation mérite toute notre attention et elle fait ressortir la complexité des déficiences du contrôle moteur en ARSCS. La compréhension des mécanismes physiopathologiques associés à cette maladie est un défi de taille qu'il faut absolument relever

afin de proposer des interventions adaptées et spécifiques (p. ex. un programme d'exercices thérapeutiques ciblés, des programmes d'entraînement adaptés afin de réduire et minimiser les déficiences, une médication spécifique aux mécanismes physiopathologiques identifiés, etc..).

Dans cet ordre d'idées, bien que le terme « spastique » fasse partie du nom de la maladie, la compréhension de la spasticité et des mécanismes sous-jacents chez les personnes atteintes d'ARSCS demeure encore limitée à ce jour. En effet, non seulement il n'y a pas de consensus international sur la définition de la spasticité, tant en clinique qu'en recherche, mais de plus, le concept de spasticité dans l'ARSCS ne semble pas avoir été clairement défini dans la littérature. Les travaux d'Isabelle Lessard ont également fait ressortir que bien que les personnes atteintes d'ARSCS présentent des difficultés importantes dans les activités de mobilité telles que la marche et les transferts, le niveau de spasticité dans les membres inférieurs est très faible (article soumis). Cette observation est étonnante et elle remet en question certaines connaissances théoriques actuelles sur le concept de spasticité en ARSCS.

Objectifs et hypothèses

L'étude a été réalisée auprès d'un échantillon de 14 personnes atteintes d'ARSCS. Les objectifs du projet étaient : 1) sur le plan clinique, de caractériser les profils de co-activations musculaires au genou chez cette population et, 2) sur le plan fondamental, de déterminer si l'histomorphologie musculaire ainsi que les voies de signalisation impliquées dans la croissance du muscle squelettique contribuent aux déficiences musculaires observées.

L'hypothèse est que les co-contractions inappropriées aux membres inférieurs sont un facteur majeur des restrictions de mobilité dans l'ARSCS. Notre hypothèse avance l'idée que les problèmes de mobilité et de coordination chez ces patients ne soient pas simplement l'expression de problèmes de spasticité ou de déficiences de force, mais possiblement le résultat d'une mauvaise stratégie de recrutement moteur. Bien que cette hypothèse soit en contradiction avec les explications avancées pour décrire la maladie selon lesquelles la spasticité serait considérée comme le principal facteur limitant la mobilité des patients, certaines évidences nous portent à croire qu'il y a peut-être coexistence de spasticité et de co-contractions inappropriées.

Résultats obtenus à ce jour

Formation de la relève

Cette subvention a permis à une étudiante au doctorat, Isabelle Lessard, de poursuivre son parcours académique. Les divers outils d'évaluation permettant de mieux caractériser les déficiences et limitations d'activités ayant un impact au niveau des déplacements à la marche ont été déterminés et introduits dans la collecte de données du projet de l'équipe émergente ARSCS qui avait comme objectif de caractériser l'histoire naturelle de l'ARSCS. La demande a également permis de contribuer en partie au financement d'un stagiaire postdoctoral, permettant d'analyser en profondeur les données EMG recueillies et développer de nouveaux

indices pour mieux comprendre et interpréter les mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

Acquisition de matériel et développement d'outils et de protocoles

Avec la subvention obtenue, de l'équipement spécialisé a été acquis, soit un goniomètre digital, un appareil EMG, un dynamomètre MEDUP, ainsi qu'un lit électrique à hauteur variable. Ces équipements à la fine pointe ont permis de réaliser la collecte de données prévue. Les profils d'activation musculaire ont été obtenus à l'aide de l'EMG lors d'un mouvement simple de flexion et d'extension du genou (mouvement en chaîne ouverte) et d'un mouvement fonctionnel de transfert de assis à debout (mouvement en chaîne fermée) selon un protocole standardisé.⁶ Les niveaux d'activation musculaire ont été mesurés à l'aide d'électrodes EMG de surface sans fil (Trigno™, EMG, Delsy, M, USA). Le protocole utilisé permet une analyse des profils d'activation de chaque groupe musculaire agoniste et antagoniste ainsi que de leur action concomitante (co-contraction) lors de la production de force au pour réaliser des mouvements simples de la vie quotidienne. Une chaise spéciale a aussi été construite afin d'assurer la standardisation du positionnement dans l'exécution de la tâche d'extension active du genou.

Données recueillies et travaux complétés

Volet clinique

Les résultats préliminaires obtenus auprès d'un échantillon de 14 patients ayant un diagnostic d'ARSCS (4 marcheurs et 10 non-marcheurs, 6 hommes et 8 femmes), âgés en moyenne de 34,2 (ET ; 5,4) ans démontrent que les profils d'activation musculaire de ces personnes seraient fort différents de ceux de personnes saines. Pour la tâche de flexion active du genou en position couchée sur le ventre, les ratios de co-contractions (RCC) des 14 patients atteints de l'ARSCS (RCC de 0,49 avec un intervalle de confiance (IC) à 95% (IC95%) de 0,31 à 0,67) sont significativement plus élevés ($p < 0,001$) que ceux des participants sains (RCC de 0,12 avec un IC95% de 0,06 à 0,17). Le même phénomène a été observé lors de la tâche d'extension du genou en position assise pour laquelle les ratios de co-contractions sont aussi significativement plus élevés ($p = 0,003$) chez les participants ARSCS (RCC de 0,56 avec un IC95% de 0,29 à 0,83) comparativement aux participants sains (RCC de 0,24 avec un IC95% : 0,14-0,34). Les RCC sont donc de 4,1 fois (flexion du genou) et de 2,3 fois (extension du genou) plus élevés chez les personnes atteintes d'ARSCS comparativement aux personnes saines. En d'autres mots, cela signifie que les niveaux d'activation musculaires des muscles qui s'opposent au mouvement (muscles antagonistes) sont beaucoup plus élevés qu'ils devraient l'être. Cela a pour effet de nuire au travail des muscles qui exécutent la tâche (muscles agonistes) et de perturber le mouvement articulaire affectant possiblement la mobilité.

Notre équipe de recherche travaille actuellement à l'élaboration d'un nouveau programme informatique dans le but de compléter les analyses pour l'ensemble des données EMG collectées auprès de 51 patients ARSCS. Nous allons aussi explorer différents paramètres EMG (index de co-contraction, aire sous la courbe, amplitude du signal et données angulaires) en lien avec les mouvements produits en chaîne ouverte et fermée. Le profil d'activation musculaire des personnes atteintes d'ARSCS sera ensuite comparé à celui de 9 personnes saines

et comparé entre les différentes conditions de mobilité des personnes atteintes d'ARSCS (p. ex., marcheurs versus non-marcheurs). Des analyses de données descriptives (âge, sexe et IMC) et d'association entre les variables personnelles (âge, sexe, durée de la maladie et génotype) et anthropométriques (grandeur, poids et IMC) seront aussi complétées.

Cette étude réalisée auprès d'une plus vaste cohorte de personnes atteintes d'ARSCS nous permettra de vérifier notre hypothèse actuelle selon laquelle les co-contractions inappropriées au genou sont un facteur majeur des restrictions de mobilité dans l'ARSCS. Ces recherches pourraient éventuellement permettre l'émergence d'interventions ciblées sur ces déficiences neuro-locomotrices.

Volet fondamental

Par rapport à la portion fondamentale du projet, les 14 patients ayant participé au volet clinique ont accepté le prélèvement d'un échantillon musculaire par biopsie. Cet échantillon musculaire a servi à réaliser deux types d'expérimentations. Dans un premier temps, le niveau d'expression de certaines protéines d'intérêt impliquées dans la synthèse et la dégradation protéique a été mesuré et comparé à des échantillons musculaires provenant de sujets sains. Ces analyses suggèrent que les patients atteints d'ARSCS présentent un niveau d'expression moins élevé d'une protéine impliquée dans la synthèse protéique et un niveau plus élevé d'une protéine impliquée dans la dégradation protéique par rapport aux sujets sains. Dans un deuxième temps, la grosseur des fibres musculaires des patients atteints de la maladie a été comparée à celle des sujets sains grâce à des analyses morphologiques. Pour ce faire, seulement les échantillons musculaires provenant des hommes atteints de la maladie ont été analysés puisque nous n'avons accès qu'à des sujets sains hommes et qu'il est très bien démontré dans la littérature qu'il existe une différence dans la grosseur des fibres musculaires entre les hommes et les femmes. Toutes ces expériences ont été réalisées avant la fermeture des laboratoires de recherche reliée à la crise COVID-19. Dans un futur rapproché, nous pourrons réaliser les analyses morphologiques à partir des échantillons musculaires prélevés chez les femmes atteintes de la maladie puisque nous avons maintenant des sujets sains femmes dans notre biobanque. Donc, toutes les mesures prévues dans la demande de fond pour la partie fondamentale ont été réalisées sauf la mesure de la surface de section transversale des fibres musculaires de type I et II chez les femmes contrôles. Le tout pourrait être fait lors de la réouverture des laboratoires, possiblement à la mi-automne, ce qui reste à confirmer.

Autres retombées de la subvention reçue

Dans la littérature scientifique, plusieurs index basés sur les signaux électromyographiques ont été utilisés pour évaluer les co-contractions musculaires. Cependant, la fidélité de ceux-ci a rarement été étudiée par le biais d'un processus scientifique rigoureux.^{7, 8} Notre équipe de recherche rédigera donc une revue de la littérature de type *scoping review*. Un étudiant en 3ième année d'études en physiothérapie, M. Hubert Racine, a été recruté pour un stage d'été de 12 semaines en recherche par le Professeur Hébert. L'objectif de ce stage pour cet étudiant est de participer activement à la rédaction de la revue de la littérature qui vise à améliorer nos connaissances quant à la présence de co-contractions et spasticité chez les personnes atteintes d'ataxie récessive ou de paraparésie spastique. Les résultats de cette revue de littérature

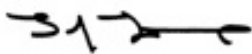
combinés au travail de l'équipe de recherche, incluant Olivier Audet et Isabelle Lessard, feront l'objet d'une publication qui sera soumise à un Journal avec comité de pairs à l'automne prochain (2020).

Retombées et avenues potentielles du projet de recherche

Les nouvelles connaissances acquises grâce à la subvention reçue orienteront nos futures recherches sur l'évaluation et la mise en œuvre de traitements efficaces pour les patients atteints d'ARSCS. D'ailleurs, les précédents travaux de recherche du Dr Audet ont démontré qu'il était possible, par le biais d'un programme d'entraînement d'une durée de huit semaines, d'améliorer significativement la condition physique, la capacité fonctionnelle ainsi que la mobilité des patients ARSCS.⁹ Dans l'optique que notre hypothèse de recherche s'avère véridique, il serait possible de concevoir et d'évaluer l'effet d'un programme d'entraînement visant spécifiquement à améliorer la coactivation des muscles agonistes-antagonistes lors d'un mouvement plus complexe (p. ex., la marche). Une telle avancée scientifique permettrait d'améliorer l'autonomie des patients ARSCS ainsi que de retarder le moment fatidique où ceux-ci se retrouvent confinés dans un fauteuil roulant.

Conclusion

Bien que cette maladie soit le résultat de déficiences du système nerveux central, il est aussi crucial de bien documenter les déficiences du système nerveux périphérique liés à l'ARSCS et les interrelations possibles entre ces deux catégories de déficiences, un jalon essentiel dans la compréhension de cette maladie. Le manque de connaissances sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents liés à la fonction musculaire limite la compréhension des problèmes de mobilité et donc la mise en œuvre de traitements efficaces. Sur le plan clinique, il apparaît de plus en plus évident que chez les personnes atteintes d'ARSCS, la présence de co-contractions inappropriées au genou serait un facteur majeur des restrictions de mobilité. Quant aux analyses fondamentales effectuées sur le tissu musculaire récolté chez les personnes atteintes d'ARSCS, les résultats obtenus suggèrent un débalancement dans les mécanismes responsables de l'homéostasie tissulaire, lequel pourrait être responsable d'une atrophie musculaire. Des analyses plus approfondies actuellement sont en cours afin de répondre à cette question ou du moins suggérer des pistes de réflexion et ainsi orienter les recherches futures menées sur un nombre plus important de participants. La prochaine étape de nos travaux consiste donc à terminer l'analyse des données EMG collectées chez des patients ARSCS lors de gestes fonctionnels. Ces analyses permettront de mieux comprendre cette réponse musculaire contreproductive, qui consiste en ce phénomène de co-contractions inappropriées qui a été observé dans nos données préliminaires. Si les résultats de notre étude préliminaire sont confirmés, ceci pourrait éventuellement engendrer de nouvelles pistes pour développer des interventions efficaces ciblées davantage sur ces déficiences neuro-locomotrices.



Luc J. Hébert, pht, PhD, CD
Professeur titulaire, Faculté de médecine, Université Laval
Chercheur au CIRRIIS

Références

1. Engert JC, Bérubé P, Mercier J, et al. ARSCS, a spastic ataxia common in northeastern Québec, is caused by mutations in a new gene encoding an 11.5-kb ORF. *Nature Genetics*. 2000;24(2):120-125.
2. Lariviere R, Gaudet R, Gentil BJ, et al. Sacs knockout mice present pathophysiological defects underlying autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay. *Human molecular genetics*. 2015;24(3):727-739.
3. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry Silver Spring, MD: Center for Drug Evaluation and Research. Center for Biologics Evaluation and Research. Center for Devices and Radiological Health; 2015. .
4. Richards C, Bouchard J-P, Bouchard R, Barbeau H. A preliminary study of dynamic muscle function in hereditary ataxia. *Le Journal canadien des sciences neurologiques*. 1980;7(4):367-377.
5. Lessard I, Masterman V, Cashman-Kadri J-E, Gagnon C, Hébert LJ. Les cocontractions en ataxie de Charlevoix-Saguenay : avenues de recherche et implications cliniques? Colloque interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires et la SLA. Québec, Québec, Canada; 2018.
6. Cashman-Kadri J-E, Lessard I, Hébert LJ. Caractérisation des profils de co-activations musculaires au membre inférieur en ARSCS. Colloque annuel 2017, stages d'été en recherche, Faculté de médecine, Université Laval.
7. Mohr M, Lorenzen K, Palacios-Derflingher L, Emery C, Nigg BM. Reliability of the knee muscle co-contraction index during gait in young adults with and without knee injury history. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*. 2018;38:17-27.
8. Ervilha UF, Graven-Nielsen T, Duarte M. A simple test of muscle coactivation estimation using electromyography. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2012;45(10):977-981.
9. Audet O, Bui HT, Allisse M, Comtois A-S, Leone M. Assessment of the impact of an exercise program on the physical and functional capacity in patients with autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay: An exploratory study. *Intractable & rare diseases research*. 2018;7(3):164-171.