



Programme

Maîtrise en biochimie

Sujet de recherche

Le rôle de la thrombospondine-1 dans la pathophysiologie de l'encéphalomyélite myalgique

**CORINNE LEVEAU**

corinne.leveau@umontreal.ca

Avancée dans le diagnostic de la fatigue chronique

L'encéphalomyélite myalgique est une maladie mystérieuse, difficile à diagnostiquer et sans remède. Ses symptômes sont diffus et très inégaux d'un patient à l'autre, ce qui complexifie son diagnostic. Récemment, l'équipe du docteur Alain Moreau, du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, a identifié une signature moléculaire permettant de distinguer un patient atteint de la maladie d'un individu sain. Une telle avancée pourrait mener à un test diagnostique et éventuellement à des traitements ciblés pour les personnes atteintes.

L'encéphalomyélite myalgique, plus connue sous le nom de « syndrome de fatigue chronique », est une maladie qui toucherait plus de 500 000 personnes au Canada¹. Néanmoins, elle demeure une énigme tant pour les médecins que pour les chercheurs : elle est difficile à diagnostiquer, sa cause est inconnue et les symptômes dont souffrent les patients sont très hétérogènes. La fatigue est certes un symptôme commun à plusieurs maladies, mais celle ressentie par les personnes atteintes d'encéphalomyélite myalgique dure au moins six mois, demeure inexplicée, est très invalidante et n'est pas allégée par le repos ni le sommeil. Des individus autrefois actifs et en santé se retrouvent cloîtrés dans leur demeure, dans l'incapacité d'accomplir des tâches quotidiennes banales comme faire l'épicerie ou prendre une douche. Ils doivent donc réapprendre à vivre en rationnant leur énergie.

Une percée diagnostique

En l'absence d'un ou de plusieurs **biomarqueurs** * spécifiques à l'encéphalomyélite myalgique, diagnostiquer la maladie est un processus laborieux qui peut prendre des mois, voire des années, et ce, au détriment de la santé physique et mentale du patient². Toutefois, cela pourrait changer avec l'identification récente d'une **signature moléculaire** * faite grâce à la découverte d'un panel de 11 microARN circulants³. Les microARN sont de petites molécules d'**acide ribonucléique (ARN)** * **non codantes** * qui diminuent la production de diverses protéines en se liant à certains **ARN messagers** *, bloquant ainsi leur traduction dans les cellules. La variation des niveaux sanguins

de chacun de ces 11 microARN permet de distinguer un individu atteint d'un témoin sain.

Dans le protocole de recherche récemment développé par l'équipe du docteur Alain Moreau, les participants sont soumis à une légère stimulation mécanique de l'avant-bras pendant 90 minutes. Cette stimulation provoque le **malaise après-effort** *, un symptôme phare

* **Biomarqueur** : caractéristique biologique mesurable utilisée pour le diagnostic, le dépistage ou le suivi de traitement.

* **Signature moléculaire** : ensemble de marqueurs (protéines, gènes, ARN, etc.) qui peut être utilisé pour définir des caractéristiques liées à une maladie.

* **Acide ribonucléique** : classe de molécules impliquées dans la régulation et l'expression des gènes.

* **ARN non codant** : molécule d'ARN qui ne code pas pour une protéine et dont la fonction majeure est la régulation de l'expression des gènes.

* **ARN messenger** : petite molécule d'ARN simple brin contenant la séquence qui code pour la fabrication d'une protéine.

* **Malaise après-effort** : malaise survenant après une activité physique ou mentale minimale qui exacerbe également les autres symptômes du patient. Le malaise après-effort peut durer de quelques heures à quelques jours, et il peut induire des symptômes similaires à ceux de la grippe, des douleurs ou des problèmes de mémoire à court terme.

« En effet, sans paramètres objectifs pour diagnostiquer la maladie, les individus souffrant d'encéphalomyélite myalgique ne sont parfois pas pris au sérieux par leur entourage ni même par le corps médical. »



« Cela dit, ce test serait également une source de soulagement et de satisfaction pour les patients, qui pourraient alors recevoir un diagnostic clair et rapide. »

de l'encéphalomyélite myalgique, et induit plusieurs changements physiologiques chez les individus et une différence dans la production des molécules ciblées. La signature moléculaire provient de la différence de production avant et après la stimulation, ce qui fait que chaque sujet est son propre témoin. Les données sont ensuite traitées par un algorithme et à l'aide du travail de l'intelligence artificielle, l'individu peut être classé comme sain ou atteint, selon sa signature moléculaire. Cette avancée est fort prometteuse puisqu'encore aujourd'hui,

les médecins doivent faire un diagnostic par exclusion, c'est-à-dire qu'ils doivent éliminer les pathologies potentielles les unes après les autres avant d'arriver au diagnostic de l'encéphalomyélite myalgique.

À ce jour, l'encéphalomyélite myalgique demeure une maladie mal comprise. L'éventuelle **homologation** * d'un test diagnostique aiderait bien sûr les professionnels de la santé. Cela dit, ce test serait également une source de soulagement et de satisfaction pour les patients, qui pourraient alors recevoir un diagnostic clair et rapide. En effet, sans paramètres objectifs pour diagnostiquer la maladie, les individus souffrant d'encéphalomyélite myalgique ne sont parfois pas pris au sérieux par leur entourage ni même par le corps médical⁴.

Des symptômes variés

En l'absence d'un test ou d'un biomarqueur, le diagnostic d'une maladie se fait sur la base des symptômes ressentis par l'individu. Cependant, dans le cas de l'encéphalomyélite myalgique, les symptômes sont peu spécifiques. La fatigue, par exemple, est caractéristique de plusieurs maladies différentes comme les cancers, le diabète ou les problèmes de la glande thyroïde. C'est un état intangible et commun, qui peut être physique et survenir à la suite d'un travail musculaire intense, ou mental après un effort cognitif⁵. Elle représenterait un symptôme dans 25 % des consultations médicales chez les médecins de famille⁶. La fatigue à elle seule ne permet donc pas le diagnostic d'une maladie en particulier.

Bien que l'encéphalomyélite myalgique existe sous forme pédiatrique, cette maladie affecte surtout les adultes, qui peuvent aussi souffrir d'autres conditions médicales comme l'anxiété, la dépression, la fibromyalgie, le syndrome du côlon irritable, les problèmes thyroïdiens, etc.⁷. Ces **comorbidités** * augmentent le degré de complexité lors du diagnostic par exclusion en ajoutant

* **Homologation** : processus par lequel une instance gouvernementale (Santé Canada) certifie qu'un test est conforme et sans risque.

* **Comorbidité** : maladie ou désordre présent chez un individu en plus de la maladie étudiée et sans nécessairement de liens avec celle-ci.



« Ces comorbidités augmentent le degré de complexité lors du diagnostic par exclusion en ajoutant différents symptômes qui ne sont pas nécessairement liés à l'encéphalomyélite myalgique. »

différents symptômes qui ne sont pas nécessairement liés à l'encéphalomyélite myalgique. Elles compliquent également la recherche en ajoutant dans l'équation un cocktail médicamenteux qui peut aussi avoir des effets sur le métabolisme de l'individu. De plus, le fardeau porté par les personnes souffrant d'encéphalomyélite myalgique est alourdi par l'absence de remède à la maladie, qui s'explique en partie par la multiplicité des **pathophysiologies** * entourant l'encéphalomyélite myalgique⁹. Cibler un seul mécanisme ou un seul système et essayer de traiter la maladie de cette façon est donc difficile à réaliser.

En 2003, une équipe menée par le docteur Bruce Carruthers a publié les critères du consensus canadien pour l'encéphalomyélite myalgique⁹. Ce **critère de diagnostic** * précise six symptômes clés qui doivent persister depuis au moins six mois : la fatigue, le malaise après-effort, les troubles du sommeil, les douleurs, les manifestations neurologiques ou cognitives, et des symptômes touchant les **systèmes nerveux autonome** *, immunitaire ou **neuroendocrinien** *. Les symptômes touchant ces systèmes sont nombreux et incluent entre autres des problèmes digestifs, des étourdissements, des maux de gorge, une impression

* **Pathophysiologie** : processus physiologique perturbé par la pathologie (la maladie).

* **Critère de diagnostic** : ensemble de symptômes et de manifestations cliniques qui reflète l'hétérogénéité d'une maladie et qui aide le médecin à poser un diagnostic.

* **Système nerveux autonome** : partie du système nerveux qui contrôle les fonctions internes et involontaires des organes.

* **Système neuroendocrinien** : système qui régule la sécrétion d'hormones, comme le cortisol ou les hormones thyroïdiennes, contrôlé majoritairement par l'hypothalamus.



« Un tel test permettrait une meilleure gestion de la maladie tant pour le patient que pour son médecin traitant, parce qu'ils connaîtraient avec certitude la nature de ce contre quoi ils luttent. »

de fièvre ou une intolérance aux changements de température¹⁰. Cela dit, d'un individu à l'autre, la fréquence et la sévérité de ces symptômes varient, ce qui engendre une hétérogénéité clinique importante entre les individus. En outre, les symptômes et leur intensité fluctuent au fil du temps¹¹. Conséquemment, l'hétérogénéité clinique entre les individus atteints complexifie la recherche d'un ou de plusieurs biomarqueurs fiables ainsi que le développement d'un

test diagnostique. En revanche, la signature moléculaire identifiée par l'équipe du docteur Moreau est basée sur l'aspect biochimique plutôt que sur l'aspect clinique des symptômes, ce qui diminue le caractère subjectif d'un symptôme ressenti.

Un avenir prometteur

L'identification d'une signature moléculaire à partir de plusieurs microARN qui permet de distinguer un patient atteint d'encéphalomyélite myalgique d'un témoin sain représente une avancée majeure dans le milieu médical et scientifique. Cette découverte ouvre la porte à un éventuel test diagnostique homologué. Un tel test permettrait une meilleure gestion de la maladie tant pour le patient que pour son médecin traitant, parce qu'ils connaîtraient avec certitude la nature de ce contre quoi ils luttent. À plus long terme, les études de provocation de symptômes comme celle du docteur Moreau mèneront à une meilleure compréhension des pathophysiologies et, peut-être, à la découverte d'un remède à la maladie. ©