

## **Chapitre 2**

### **LA RECHERCHE**

Ont contribué à l'élaboration, la rédaction  
et la révision de cette section :

Line Beudet  
Pierre Blanchet  
Sylvain Chouinard  
Manon Desjardins

## RECHERCHE MÉDICALE ET FONDAMENTALE

Bien que la maladie ait été initialement décrite par l'Anglais James Parkinson en 1817, on ne connaît toujours pas sa cause exacte, et son diagnostic repose toujours sur des critères essentiellement cliniques. Toutefois, la recherche a beaucoup progressé au cours des vingt dernières années et vise à répondre à trois questions fondamentales :

Quelle est la cause de la maladie ?

Comment ralentir ou même freiner son évolution ?

Y a-t-il moyen de prévenir et de renverser de façon définitive les complications motrices qui surviennent par suite de la prise de lévodopa à long terme ?

### **Quelle est la cause de la maladie ?**

Les personnes atteintes de la maladie de Parkinson perdent graduellement des cellules dopaminergiques, à un taux dix fois supérieur à celui de la population saine du même âge. Certaines études ont estimé le début de la perte des neurones dopaminergiques à quatre ou cinq ans avant l'apparition des premiers symptômes.

Il est toutefois important de préciser que les personnes atteintes de la maladie ne perdent jamais toutes les cellules responsables de la production de dopamine. Ainsi, certaines régions du cerveau, à l'extérieur de la substance noire, conservent ces cellules intactes. D'autres types de cellules nerveuses sont aussi touchés. Ces pertes pourraient expliquer certains symptômes quelquefois associés à la maladie, comme les atteintes cognitives et la dépression.

Dans la maladie de Parkinson, la perte neuronale dans la substance noire est associée à l'apparition d'inclusions arrondies anormales dans les neurones affectés, appelées corps de Lewy. Ce phénomène constitue la caractéristique pathologique principale de la maladie. Les chercheurs ont depuis longtemps l'intuition que les corps de Lewy sont impliqués dans le processus. Parce qu'ils sont rarement décelés dans d'autres maladies dégénératives, certains chercheurs ont d'abord cru qu'ils étaient la conséquence de la maladie plutôt que sa cause. On sait depuis seulement quelques années que le cœur de ces inclusions renferme une protéine appelée alpha-synucléine. Des mutations génétiques de cette même protéine peuvent la rendre insoluble, engendrant des dépôts toxiques dans les cellules. Cela cause une forme familiale de parkinsonisme exceptionnellement transmise d'une génération à l'autre. On cherche actuellement à identifier les facteurs qui peuvent rendre l'alpha-synucléine insoluble et toxique chez la majorité des individus souffrant de la maladie de Parkinson, afin de développer des interventions visant à renverser ces conditions.

L'incidence de facteurs génétiques est un sujet présentement à l'étude. Selon diverses études, bien qu'il y ait très peu de risques de transmission de la maladie d'une génération à la suivante, cette éventualité est accrue de deux à quatorze fois dans la famille dont les sujets sont atteints de la maladie de Parkinson.

Les mécanismes impliqués dans la mort des cellules dopaminergiques chez les parkinsoniens sont aussi l'objet d'intenses recherches. Récemment, plusieurs mécanismes distincts ont fait l'objet d'une étude particulière, entre autres les suivants :

- l'incapacité des cellules touchées de contrecarrer ou d'éliminer les effets néfastes engendrés par certaines molécules toxiques appelées radicaux libres ;
- les troubles énergétiques résultant du fonctionnement anormal des mitochondries, lesquelles sont les centrales d'énergie des cellules ;
- le dommage vraisemblablement généré par un excès d'une substance appelée glutamate, dont les cellules ne peuvent se débarrasser ;
- la mort programmée par les gènes des cellules, appelée apoptose, qui pourrait être déclenchée par divers facteurs et entraîner leur perte.

### **Neuroprotection et neurorestauration**

Tous les mécanismes énumérés précédemment pourraient interagir entre eux pour créer de plus en plus de toxicité, ce qui mènerait éventuellement à la mort des cellules dopaminergiques. Ils pourraient, de ce fait, constituer des cibles intéressantes et donner lieu à des recherches pour développer de nouveaux traitements visant à ralentir ou même à freiner l'évolution de la maladie. Même si, par le passé, des molécules comme la vitamine E et la sélégiline n'ont pu clairement retarder l'évolution de la maladie, plusieurs autres approches antioxydantes pourraient faire l'objet d'essais cliniques dans le futur, incluant des balayeurs de radicaux libres, des promoteurs du glutathion, des chélateurs et des drogues agissant sur le métabolisme oxydatif de la dopamine. Des bloqueurs du glutamate, certains facteurs de croissance, des agents stimulant la croissance nerveuse (dits neurotrophiques) et d'autres bloqueurs de la cascade de l'apoptose sont aussi à l'étude. Ces médications devraient, bien sûr, être mises à l'essai le plus tôt possible afin de protéger les cellules dopaminergiques encore viables dans le cerveau, compte tenu que la perte paraît un peu plus rapide dans les stades précoces de la maladie.

Même dans les cas où la maladie est plus avancée, il paraît possible de transplanter des cellules de remplacement dans le cerveau. La démonstration récente selon laquelle des cellules dopaminergiques embryonnaires peuvent survivre et fonctionner dans un cerveau-hôte adulte représente une première étape essentielle vers une thérapie de remplacement cellulaire dans la maladie de Parkinson. Actuellement, il faut utiliser les cellules dopaminergiques de plusieurs embryons humains pour réussir la transplantation, car seulement 5 à 20 % des cellules transplantées survivent, ce qui crée des problèmes sur le plan éthique, pratique et de la sécurité. La recherche dans ce domaine vise à améliorer la survie et la croissance des cellules dopaminergiques transplantées et à trouver d'autres sources de cellules. Un essai de transplantation de cellules de porc est en cours. Des approches du côté des manipulations génétiques sont aussi développées afin de rendre des cellules en culture, telles celles de la peau, capables de sécréter la dopamine ou des facteurs de croissance après transplantation. Le transfert direct de certains gènes dans le cerveau, utilisant des vecteurs viraux comme véhicules afin de permettre la synthèse de molécules diverses, est également envisagé.

## **Prévenir les complications associées à la lévodopa ou les déprogrammer**

L'introduction de la lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson a été une véritable révolution médicale et cette médication demeure toujours l'arme la plus puissante pour en contrôler les manifestations cliniques. Toutefois, la qualité de la réponse à ce médicament change au fil des mois et des années, et les complications associées à la prise chronique de lévodopa sont nombreuses. Avec le temps, la durée du soulagement obtenu après chaque dose raccourcit. On parle alors de la « détérioration de fin de dose ». Dans certains cas, la réponse aux différentes doses de lévodopa devient imprévisible et chaotique. Il s'agit du phénomène du commutateur ou effet « on et off ». L'utilisation de la lévodopa à long terme est aussi associée au développement de mouvements involontaires anormaux incontrôlables et d'intensité variable, appelés dyskinésies. Ces mouvements, bien que tolérés dans la majorité des cas, peuvent aussi affliger un certain nombre de sujets. Pour en réduire les effets, il faut ajuster les doses de lévodopa et les combiner avec d'autres médicaments commercialisés depuis les vingt dernières années, comme les agonistes dopaminergiques, la lévodopa à libération contrôlée, des inhibiteurs enzymatiques comme la sélégiline et l'entacapone et peut-être, éventuellement, des bloqueurs du transport de la dopamine.

Des études réalisées à l'aide de modèles animaux ont permis de constater que la perte de la dopamine et son remplacement conventionnel par la lévodopa pouvaient entraîner une série de perturbations biochimiques dans le cerveau, susceptibles de provoquer et de maintenir la dyskinésie. Des essais cliniques avec l'amantadine, un bloqueur du glutamate bien connu, ont montré que ce médicament pouvait réduire la dyskinésie de l'ordre de 50 % chez certains parkinsoniens. Le potentiel antidyskinétique de quelques autres médicaments reconnus comme bloqueurs plus puissants et plus sélectifs du glutamate est présentement étudié. Et une autre démarche est aussi en cours, portant sur l'administration continue d'une médication dopaminergique par voie transdermique, autrement dit sous forme de timbre cutané, afin de stimuler de façon constante les récepteurs dopaminergiques du cerveau. On veut ainsi vérifier s'il est possible de prévenir certains changements biochimiques néfastes qui résultent d'une stimulation intermittente. Ces recherches soulèvent l'espoir de pouvoir un jour contrer les complications de cette maladie dégénérative qui affecte la qualité de vie des patients, et même de les prévenir.

Beaucoup de progrès ont été accomplis ces vingt dernières années dans la compréhension des mécanismes cellulaires associés à la maladie de Parkinson. De nouvelles stratégies thérapeutiques et neuroprotectrices ont été développées. Le rythme d'acquisition des connaissances est tel que le jour n'est probablement pas loin où il sera possible d'établir un lien entre les mutations génétiques, l'accumulation de l'alpha-synucléine, la formation de corps de Lewy et les perturbations énergétiques menant à la perte des cellules dopaminergiques. La possibilité de freiner l'évolution de la maladie et de prévenir les complications associées à l'absorption de lévodopa apparaît plus que jamais réalisable.

## Recherche pluridisciplinaire

Même si les aspects médicaux et pharmaceutiques de la maladie de Parkinson représentent les axes centraux de la recherche clinique et fondamentale, la recherche ne se limite pas exclusivement à ces aspects.

Ainsi, la physiothérapie est un autre domaine qui est particulièrement étudié. Il y a encore beaucoup à apprendre et à comprendre sur la complexité des troubles moteurs présents dans la maladie de Parkinson. Une meilleure compréhension de ces phénomènes permet d'adopter des stratégies d'intervention efficaces qui favorisent alors le maintien de la mobilité et de l'autonomie.

En ergothérapie, les recherches portent principalement sur l'identification de moyens permettant aux sujets parkinsoniens de maintenir des capacités fonctionnelles dans leurs activités de la vie domestique et quotidienne. La présence de difficultés motrices telles que la rigidité, les mouvements involontaires et le ralentissement global sont des réalités qui les obligent à réviser leurs méthodes de travail et à réorganiser leur environnement. C'est l'étude de l'ensemble de ces manifestations qui intéresse particulièrement les ergothérapeutes.

La neuropsychologie se penche également sur une longue série de sujets de recherche. En effet, la maladie de Parkinson et les traitements qui y sont associés entraînent des changements qui peuvent aussi affecter les fonctions cognitives, notamment la mémoire. Certaines tâches intellectuelles peuvent s'avérer plus ardues et les capacités d'apprentissage peuvent s'en trouver diminuées. Aussi, il est très important que des chercheurs analysent l'ensemble de ces phénomènes.

Les impacts psychologiques de la maladie de Parkinson font aussi l'objet de recherches intensives. La dépression, qui se manifeste régulièrement chez les gens atteints de la maladie, est étudiée par des chercheurs du monde entier. Le sentiment de bien-être et la notion de qualité de vie sont des sujets particulièrement examinés.

Plusieurs personnes atteintes de la maladie de Parkinson souffrent d'une altération de la parole. Les orthophonistes sont les spécialistes qui s'attardent à l'étude de ce phénomène.

En ce qui a trait à la recherche en soins infirmiers, des sujets aussi divers que les soins directs, le contrôle de la douleur, la relation d'aide, la qualité de vie et encore plus sont également à l'étude.

En nutrition, les travaux entrepris analysent principalement l'impact ou l'efficacité de différents régimes alimentaires sur la maladie.

Somme toute, la recherche multidisciplinaire représente l'espoir qu'une meilleure connaissance de la réalité parkinsonienne pourra redonner à chacun le contrôle sur ce corps qui parfois l'abandonne. Ces efforts concertés, dans des domaines à la fois diversifiés et interdépendants, sont donc de la plus grande importance. Les champs de

recherche susmentionnés ne représentent que quelques-uns des domaines étudiés. C'est par l'entremise des bibliothèques médicales qu'il est possible de consulter les principales revues scientifiques qui publient l'ensemble des résultats de recherche.