

Info-recherche...

par Luc Marchand, M.D

Recherches médicales, CHUM - CAMPUS Hôtel – Dieu de Montréal

Il a été démontré une déficience en sérotonine et en thiamine chez les patients avec ataxie de même que des phénomènes de destructions cellulaires au niveau du cervelet. Les travaux antérieurs du Dr. Botez et de notre laboratoire de neurologie du comportement ont démontré l'amélioration des symptômes de l'ataxie avec l'utilisation en traitement simple de l'amantadine (Symmetrel) comme agent neuroprotecteur et du Tryptophan comme substance de remplacement. Ces résultats ont aussi été corrélés par d'autres groupes. Par la suite, une approche associant à la fois un traitement de substitution avec le Tryptophan et la thiamine et une thérapie de neuroprotection avec l'amantadine (Symmetrel) ont permis une amélioration des symptômes de l'ataxie et l'on croit à une certaine stabilisation de la maladie.

Sous les pressions du Dr. Botez, il a été créé au campus Hôtel-Dieu du CHUM une clinique spécialisée des ataxies hérédo-dégénératives dont le but premier est d'assurer la qualité des soins aux patients avec ataxie en voyant à détecter les complications cardiaques systémiques de même que les autres besoins que ces patients avec ataxie de pouvoir profiter plus rapidement des efforts de recherche et d'avoir accès à un protocole de traitement.

De façon plus spécifique au niveau des travaux de recherche, ceux-ci ont été divisés en un volet clinique et un volet fondamental. Le volet clinique a été d'abord initié avec l'amantadine (Symmetrel) puis le Tryptophan et se continue actuellement avec une triple thérapie associant à la fois la thiamine et le Tryptophan comme thérapie de substitution et l'amantadine comme thérapie de neuroprotection tel que mentionné précédemment.

A la suite de ces travaux, il a donc été démontré une certaine amélioration des symptômes de l'ataxie, de la dysarthrie et les troubles respiratoires rencontrés chez les patients avec ataxie se manifestant par des périodes d'apnée, i.e. un arrêt de la respiration durant le sommeil. En collaboration avec le Dr. Pierre Mayer, pneumologue et directeur du Laboratoire du sommeil du CHUM, nous avons étudié les troubles respiratoires au cours du sommeil chez les patients ataxiques sans traitement et avec le traitement mentionné ci-haut. Nous avons pu démontrer une nette amélioration à la fois des périodes d'apnée de type central et de type périphérique de même que la dysarthrie ou la dysphonie spastique. Cette recherche clinique comprend aussi un volet d'évaluation neuropsychologique clinique qui se fait en collaboration avec Madame Thérèse Botez-Marquard, neuropsychologue.

Quand au volet fondamental, il a nécessité à la fois des études neurocomportementales et motrices de même que des corrélations neurochimiques chez un modèle animal d'ataxie de la souris. On peut se demander pourquoi un modèle animal

afin d'évaluer les approches thérapeutiques chez l'humain. L'intérêt du modèle de la souris est qu'il est facilement accessible et que sur une période relativement courte, nous pouvons voir un impact des différentes substances. De plus, chez la souris on retrouve des souches mutantes avec ataxie et donc elle offre un modèle intéressant à la fois pour l'ataxie de Friedreich avec la souris appelée dystonique, et pour la dégénérescence olivopontocérébelleuse avec la souris appelée Lurcher. En effet, nous pouvons retrouver chez l'une et l'autre des modèles des anomalies anatomiques et neurochimiques similaires à la maladie humaine.

Nous avons développé avec ces modèles de souris des méthodes d'évaluation du comportement et de la motricité dans la perspective de valider les effets bénéfiques déjà décrits chez l'humain avec l'amantadine (Symmetrel) et le Tryptophan et grâce à la collaboration du Laboratoire du Dr. Reader chercheur en neurochimie au département des sciences neurologiques de l'Université de Montréal, d'établir des corrélations entre les changements comportementaux, moteur et les modifications neurochimiques au niveau du cerveau des souris et la réponse aux différents traitements.

Dans notre Laboratoire, le Dr. Robert Lalonde, dont l'expertise en neuropsychologie comportement animale est reconnue internationalement, a mis au point différentes méthodes d'évaluation de ces tests et grâce aux travaux de Madame Nathalie Le Marec, Ph.D. en neuropsychologie comportementale, nous pourrions continuer à travailler sur ces modèles animaux et s'en servir pour valider ou non la pertinence d'utiliser différentes thérapies autant de substitution que de neuroprotection.

Jusqu'à présent, nous avons complété des études en relation avec un agoniste de la sérotonine, soit le Bupirone (Buspar). Nous avons décidé d'étudier cette substance suite aux résultats contradictoires au niveau clinique rapportés dans la littérature. Nous colligeons présentement ces résultats.

Suite à la publication des résultats démontrant une anomalie au niveau du métabolisme du fer au niveau mitochondrial, il avait été suggéré d'utiliser tout simplement une substance appelée "Deferoxanine" (Desferal) qui a pour effet de capter le fer dans l'organisme et de l'éliminer (effet chélateur). Donc, nous avons étudié chez le modèle animal de souris l'effet du Desferal sur la survie et les habiletés comportementales et motrices. Cette étude est maintenant terminée et les résultats sont à l'étape de l'analyse.

Nous avons actuellement en cours une étude avec une substance appelée Remacemide dont la vocation première est celle d'être un anticonvulsivant (antiépileptique) mais qui a la particularité de se lier de façon préférentielle au récepteur NMDA au niveau du cervelet et en les bloquant d'agir ainsi comme neuroprotecteur. En effet, une stimulation de ces récepteurs NMDA a pour effet de créer une excitation anormale des cellules cérébrales favorisant une entrée anormale de calcium qui peut entraîner la mort cellulaire. En bloquant ces récepteurs NMDA, on croit pouvoir protéger les cellules du cervelet limitant ainsi la destruction du cervelet et de ses connexions. Nous avons déjà démontré dans notre laboratoire au niveau du modèle de la souris une

amélioration du comportement et des habiletés motrices grâce à l'amantadine (Symmetrel) qui a un effet au niveau de la dopamine et qui agit comme neuroprotecteur en bloquant les récepteurs NMDA. Cette étude avec la Remacemide se poursuit donc et devrait se terminer au courant du mois de mars. Tel que déjà mentionné, toutes ces études neurocomportementales et neuropharmacologiques se font en corrélation avec les évaluations des études neurochimiques au niveau du cerveau de la souris.

Au niveau des recherches futures, nous entrevoyons du point de vue clinique de tenter d'appliquer les résultats obtenus au niveau du modèle animal si on peut démontrer qu'il y a eu des bénéfices en relation avec les agents déjà évalués de même que nous avons l'intention de revoir les études neurocomportementales cliniques afin de vérifier si on peut détecter ou non une stabilisation de la maladie. Par ailleurs, du point de vue fondamental à l'aide du modèle animal déjà mentionné et de l'interaction avec le laboratoire du Dr. Reader en neurochimie, continuer à évaluer différentes substances agissant soit comme neuroprotecteur, soit comme agent de remplacement.

Luc Marchand, M.D., FRCP(C)
Directeur de l'Unité de neurologie du comportement neurobiologie et neuropsychologie clinique

"Eldorado" hiver 1999