

Quelle est l'influence d'un traitement au long cours par la lévodopa sur l'évolution de la maladie de Parkinson ?

La maladie de Parkinson est une affection caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire du cerveau. Un traitement par lévodopa permet un amendement des symptômes du syndrome extrapyramidal. Bien que cette substance semble capable d'induire une dégénérescence des neurones dopaminergiques in vitro, elle n'est pas toxique chez l'animal et permet une récupération fonctionnelle des neurones lésés. De même, les patients exposés à la lévodopa ne montrent pas de dégénérescence des neurones dopaminergiques. Les auteurs de ce travail ont néanmoins souhaité connaître les effets de la lévodopa sur l'évolution de la maladie de Parkinson.

Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle contre placebo, multicentrique (Etats-Unis et Canada), appelé *Earlier versus Later Levodopa Therapy in Parkinson's Disease study* (ELLDOPA). Les sujets inclus étaient âgés d'environ 65 ans et avaient une maladie de Parkinson diagnostiquée depuis moins de 2 ans, avec soit des signes unilatéraux, soit bilatéraux mais modérés. Aucun des patients n'avait encore d'indication à un traitement par lévodopa. Ceux qui avaient reçu de la lévodopa ou un dopaminergique, l'avaient reçu plus de 14 jours avant le début de l'essai. Les doses de 62,5mg, 125 mg et 250 mg 3 fois par jour de lévodopa ont été administrées contre placebo. L'essai a duré 40 semaines et une période d'interruption du traitement pendant 2 semaines a été respectée avant l'évaluation finale. Celle-ci a été réalisée à l'aide de l'échelle UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) au moment de l'inclusion, à 3 semaines, 9, 24 et 40 semaines puis 15 jours après l'essai. L'objectif principal consistait en la mesure du changement de sévérité du syndrome parkinsonien entre le début de l'essai et la 42ème semaine. Une étude secondaire a été menée en utilisant le SPECT (*Single-Photon-Emission Computed-Tomography*) pour mesurer par l'iode marqué la densité striatale du transporteur de dopamine. Les mesures ont été effectuées chez les patients volontaires avant l'essai et avant la visite de la 40ème semaine. 90 patients pour chacun des 4 bras ont été inclus.

Au total, 361 patients ont été inclus et 317 ont pris le traitement durant tout l'essai. La neuro-imagerie a été effectuée sur les 135 patients inclus après le 108ème sujet. Il n'y avait aucune différence entre les différents bras, sur le plan de l'âge et du sexe des patients. L'amélioration du score UPDRS était d'autant plus importante que

la dose de lévodopa était plus élevée. Au terme des 2 semaines d'interruption du traitement, l'aggravation du syndrome extrapyramidal était d'autant plus marquée que les patients avaient reçu une dose moindre de lévodopa, mais la dégradation n'atteignait pas en moyenne le niveau des patients qui étaient dans le groupe placebo. Ceux qui ont reçu 250 mg 3 fois par jour de lévodopa n'ont pas eu de diminution en moyenne de leur score UPDRS au moment de la 42ème semaine par rapport à l'inclusion, alors que dans le groupe placebo, le score était diminué en moyenne de 8 points ($p < 0,001$). Les résultats de la neuro-imagerie montraient une plus grande diminution de la dopamine marquée chez les patients ayant reçu de la lévodopa, et ce d'autant plus que la dose était plus importante, mais les différences n'étaient pas significatives. En excluant les patients pour lesquels aucun déficit en transporteur de dopamine n'a été mis en évidence par le SPECT au moment de l'inclusion, les patients qui ont reçu une dose de 750 mg de lévodopa montraient une diminution plus importante de ce transporteur à 40 semaines ($p = 0,015$).

Cette étude n'a donc pas permis de mettre en évidence d'aggravation de la maladie de Parkinson par un traitement durant 9 mois et demi par lévodopa. A l'inverse, les auteurs ont montré que la lévodopa pouvait diminuer la vitesse de progression de la maladie.

Certaines études antérieures avaient suggéré la nécessité d'une période de l'ordre de 30 jours après l'interruption de la lévodopa pour voir les effets symptomatiques de celle-ci disparaître complètement. Cependant, l'étude de sous-groupes de patients dans cette étude, avec une période supérieure à 2 semaines, n'a pas révélé d'aggravation supplémentaire des symptômes. Malgré l'absence de résultat statistiquement significatif quant à la densité du transporteur de dopamine, l'hypothèse d'un effet neurotoxique de la lévodopa reste valide. Dans cette étude, la période de traitement était peut-être trop courte, et un feed-back négatif de la lévodopa sur le transporteur de dopamine ne peut pas être totalement exclu. D'autre part, un manque de sensibilité de l'examen par SPECT pourrait aussi expliquer ces résultats.

En conclusion, dans l'attente de nouvelles études sur des cohortes plus importantes couplées à une neuro-imagerie fonctionnelle, le traitement des patients atteints d'une maladie de Parkinson, même au stade débutant, doit être guidé par la clinique.

L. Lechowski
Hôpital Sainte-Périne, Paris

	Placebo	187,5 mg/j de lévodopa	375 mg/j de lévodopa	750 mg/j de lévodopa	Valeur de p
n	29	33	37	36	
Changement du score UPDRS (%)	-2,6 ± 11,3	-4,7 ± 10,8	-3,7 ± 9,1	-6,9 ± 8,1	0,15
Comparaison avec le groupe placebo (valeur de p)	-	0,46	0,63	0,11	
Après exclusion des sujets sans déficit en transporteur de dopamine lors de l'inclusion					
n	26	28	34	28	
Variation (%) de la mesure par SPECT	-1,4 ± 10,0	-6,0 ± 10,3	-4,0 ± 9,4	-7,2 ± 7,6	0,016
Comparaison avec le groupe placebo (valeur de p)	-	0,16	0,40	0,015	

Caractéristiques de l'UPDRS et de la valeur du SPECT chez les patients pour lesquels une mesure par SPECT a été effectuée.



The Parkinson Study Group. **Levodopa and the progression of Parkinson's disease.** N Engl J Med. 2004;351:2498-508.