

Abstract Nicopark 2 - G.Villafane

Traduction et commentaire faits par Aline Campillo

L'efficacité de la nicotine transdermique dans la maladie de Parkinson à stade avancé. Une étude randomisée en 2 groupes parallèles avec groupe témoin, sur 40 patients volontaires.

En italique ce sont des annotations explicatives

Résumé

L'usage de la nicotine transdermique dans la maladie de Parkinson s'est appuyé sur des études d'épidémiologie et de cas témoins, qui mettent en évidence une faible prévalence de fumeurs parmi les patients parkinsoniens. Au regard du nombre croissant de preuves, impliquant la nicotine comme principe actif qui stimule les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, il devient pertinent d'étudier le rôle thérapeutique de la nicotine transdermique comme nouvelle alternative par rapport aux traitements classiques dopaminergiques.

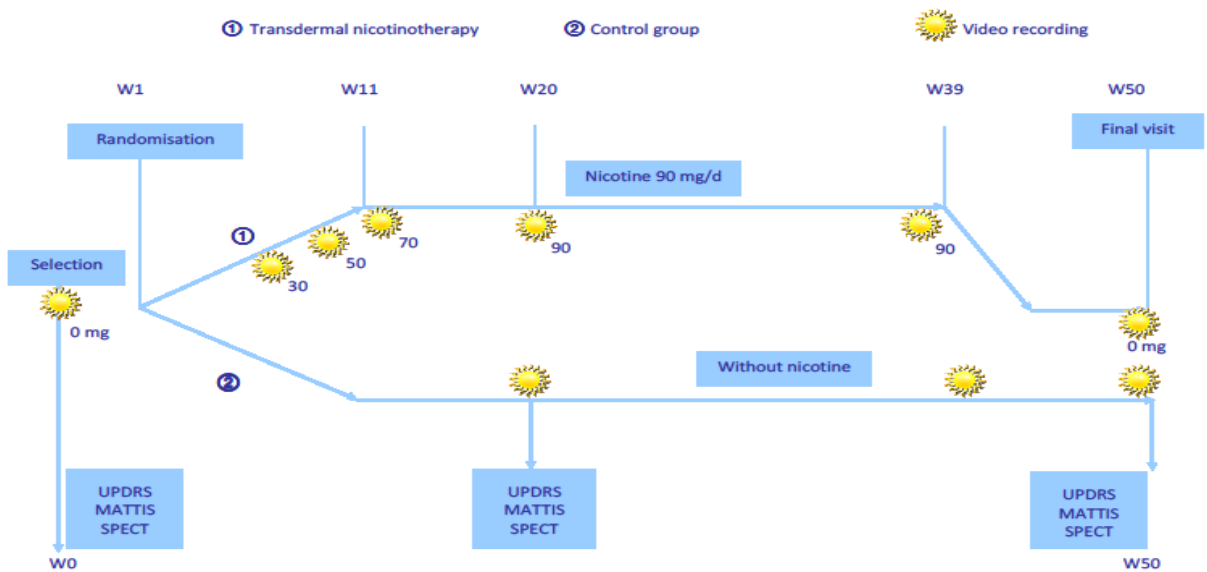
But de l'étude

Evaluer la sécurité et l'efficacité de la nicotine transdermique sur les symptômes moteurs et l'effet neuroprotecteur chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Protocole

Nous avons effectué une étude randomisée sur 40 patients volontaires à un stade avancé de Parkinson avec comparaison par rapport à un groupe témoin. 65% d'hommes et 35% de femmes, avec pour tranche d'âge 57,4 +/-7,3 ans. Comme le mentionne les critères d'inclusion, les patients n'étaient pas fumeurs, ils présentent des fluctuations motrices et répondent à la lévodopa. La dose de lévodopa à l'inclusion était de 450mg/j soit entre 400 et 600mg/j. Les patients régulièrement suivis pendant 50 semaines, ont été distribués en 2 groupes parallèles : la nicotine transdermique versus BMM « Best medical Management »= « la meilleure prise en charge médicale ». La dose de nicotine transdermique a été augmentée jusqu'à 90 mg/j ou jusqu'à la dose maximal tolérée stable sur 28 semaines puis progressivement abaissée jusqu'à 0mg. Selon l'avis de l'investigateur de l'essai, la lévodopa pourrait être diminuée à partir de la 7^e semaine. Le critère principal d'évaluation a été l'amélioration de l'UPDRS 3 (*Unified Parkinson's Disease Rating scale ou échelle d'évaluation standardisée de la maladie de Parkinson, c'est une grille d'évaluation avec un score max de 195 points. Plus on a de points et plus le stade est avancée de la maladie*) score sur les capacités motrices dans des conditions définies de phase OFF (*Il s'agit du passage imprévisible d'un état moteur « on » où la mobilité est quasi normale, à un état moteur « off » avec aggravation du syndrome parkinsonien en quelques minutes et vice versa.*) qui survient à la fin de phase de stabilité. Parmi les autres critères, nous avons évalué : l'évolution de l'UPDRS 3 dans des conditions définies de phase ON, l'amélioration de la fonction cognitive ainsi que de la qualité de vie (*Parkinson's disease questionnaire 39 = PDQ39= questionnaire sur la maladie de Parkinson*). Les patients ont passé un DATSCAN (*Le DATSCAN (Tomographie d'émission mono photonique avec un radio traceur ligand du transporteur de la dopamine, le 123 I-FP-CIT ou Ioflupane) est un examen d'imagerie diagnostique permettant de détecter la dénervation dopaminergique présynaptique dans le cas d'un syndrome parkinsonien dégénératif*) avant l'inclusion et à 1 an de traitement. La sécurité a été évaluée selon les événements indésirables, les constantes vitales et l'électrocardiographie à 12 dérivations= ECG. (*6 dérivations périphériques 6 dérivations précordiales*)

EXPERIMENTAL DESIGN



- 1) nicotine transdermique
 - 2) groupe témoin (*ce n'est pas du double aveugle*)
- Selection = inclusion (critères d'inclusion)
 Randomisation = *hasard= répartition aléatoire*
 Video recording = *enregistrement vidéo pour le suivi*
 W= week=*semaine n°...*

Planning de l'étude

Assessments = types d'évaluations	Investigated domains = domaines à évaluer	Timing
Evaluation of UPDRS III motor score (primary outcome = résultats principaux)	Motor symptoms	Week 39,
Evaluation of UPDRS III motor score	Motor symptoms	Weeks 20, 50
Improvement (amelioration) of UPDRS III motor score**	Motor symptoms	Weeks 11, 20, 39
Evaluation of motor benefit (benefices)(UPDRS «OFF» and «ON»)	Motor symptoms	Week 39
Persistence of motor benefit (UPDRS «OFF» and «ON»)	Motor symptoms	Week 50
Decrease of total daily L-Dopa dose*** (diminution de la dose totale journalière en L-dopa)	Motor symptoms	Weeks 20,39
Decrease of daily percentage of «OFF» (diminution du pourcentage journalier)	Motor symptoms	Weeks 20 39

de durée de phase OFF)		
Improvement of dyskinesia score (UPDRS IV) (amélioration des dyskinésies quantifiée sous forme d'un scoring)	Motor symptoms	Weeks 11, 20, 39
Evaluation of disease modifying effect, (¹²³ I-FP-CIT) (DATSCAN qui évalue l'évolution de la pathologie)	Neuroprotection	Weeks 50
Improvement of cognitive functions**** (amélioration des fonctions cognitives)	Quality of life	Weeks 20, 50
Improvement of quality of life***** (amélioration de la qualité de vie)	Quality of life	Weeks 20 50
Relation dose / effect of nicotine	Motor symptoms	Through treat. period
Estimation of the most effective tolerated dose of nicotine (estimation de la dose max efficace tolérée en nicotine)	Safety	Week 39
Tolerance of transdermal nicotine	Safety	Through study
Compliance to nicotine treatment (observance du patient à son traitement de nicotine)		Through treat. period
Comparison of all parameters between the 2 groups of patients (comparaison de tous les paramètres entre les 2 groupes de patients)		Week 50

Population à l'étude

Baseline clinical, biological and imaging characteristics			
		Controls = groupe témoin (N=20)	Nicotine (N=20)
Gender (sexe)	Women (femme)	6 (30.0%)	8 (40.0%)
L-DOPA total dose, mg		520 (±215)	564 (±262)
Age, years		56.9 (±6.3)	58.0 (±8.4)
Weight, kg (poids)		73.9 (±13.4)	72.8 (±10.5)
Hoehn & Yahr score <i>(comme UPDRS ou Schwab & England, c'est une grille d'évaluation pour quantifier l'avancée de la maladie)</i>		2.6 (±0.6)	2.8 (±0.5)
Serum creatinine, µmol/l <i>(constante sanguine pour estimer la fonction rénale)</i>		76.0 (70.0-81.5)	78.0 (69.0-94.0)
Urine creatinine, µmol/l		12.4 (7.5-18.4)	17.0 (10.2-23.5)
Haemoglobin, g/dl (hémoglobine)		14.3 (13.6-15.1)	14.7 (13.7-15.3)
Serum cotinine, ng/ml <i>(il existe beaucoup de métabolites issus de la dégradation de la molécule mère qui est la nicotine, dont la cotinine. Via les CYP= cytochrome P450 la nicotine est transformée en ion nicotine-iminium puis en cotinine par l'aldéhyde oxidase)</i>		100.0 (0.0-300.0)	0.0 (0.0-231.0)
UPDRS score (OFF) <i>(grille d'évaluation très complète qu'on peut trouver sur le web)</i>			
	I	1.0 (±1.3)	1.3 (±1.4)
	II	16.4 (±5.4)	16.4 (±7.2)
	III	32.9 (±8.0)	34.3 (±9.5)
	IV	4.1 (±1.2)	4.9 (±2.5)
	Total	54.3 (±13.1)	56.7 (±16.4)

UPDRS score (ON)	I	0.7 (±1.0)	1.0 (±1.4)	
	II	4.1 (±2.9)	4.5 (±3.2)	
	III	14.4 (±6.5)	12.3 (±4.9)	
	IV	3.3 (±1.8)	4.6 (±2.8)	
	Total	22.5 (±8.7)	22.3 (±9.2)	
PDQ score (questionnaire sur la maladie de parkinson)	Total	55.5 (±21.6)	58.7 (±21.9)	
MATTIS score (ou Mattis Dementia Rating Scale : Elle est constituée de 37 items répartis en 5 parties complémentaires, qui cernent chacune une fonction cognitive : l'attention, l'initiation, la construction, la conceptualisation, la mémoire, le score total est de 144 points avec un seuil pathologique à partir de 123)		Total	137.0 (±8.7)	139.5 (±4.9)
<i>Data are mean (±SD), n (%), or median (IQR), unless otherwise indicated</i>				

Hoehn and Yahr score

Stage 0	<i>Pas de signes de la maladie</i>
Stage 1	<i>Symptôme(s) unilatér(aux)al</i>
Stage 1.5	<i>Unilateral + axial</i>
Stage 2	<i>Bilateral sans perte d'équilibre</i>
Stage 2.5	<i>Symptoms faibles bilatéraux et récupération sur test de stabilité postural</i>
Stage 3	<i>Symptômes faibles à modérés, instabilités posturales, indépendant physiquement</i>
Stage 4	<i>Symptoms sévères, peut toujours marcher our ester debout sans aide</i>
Stage 5	<i>Fauteuil roulant ou alité</i>

Résultats cliniques

UN PETIT COURS PLUS QUE SIMPLIFIÉ DE STATISTIQUE MAIS EFFICACE POUR COMPRENDRE !

1) UPDRS score moteur OFF : (« **primary efficacy criteria** »= « **clinical trial endpoint** »= critère d'évaluation de l'essai clinique qui est défini comme une mesure qui permet de conclure si l'hypothèse nulle H_0 de l'essai doit être acceptée ou rejetée au risque alpha. H_0 = il n'y a pas de différence significative entre les 2 traitements comparés en respectant les critères d'évaluation choisis. Ces critères d'évaluation peuvent être classés de primaire ou secondaire. Les **critères primaires** mesurent les résultats qui répondent à la question principale de l'essai comme par exemple : le nouveau traitement avec nicotine transdermique est meilleur que la thérapie standard. Le nombre de patients inclus à l'essai est déterminé en fonction de la **puissance statistique** recherchée qui détecte une différence entre les 2 groupes. Les **critères secondaires** répondent aux autres questions du même essai. Par exemple : diminution de la mortalité, du coût des traitements etc....)

(concernant la **puissance statistique** : probabilité de rejeter H_0 (2 groupes identiques en fonction d'une variable). La puissance = $1 - \beta$ (β =risque de ne pas démontrer que 2 groupes sont différents alors qu'ils le sont vraiment)

Quand on teste une hypothèse, il y a 2 types d'erreurs qui peuvent survenir :

Le **risque α** = taux de faux positif -> H_0 est rejeté alors qu'elle est vraie = On dit qu'il y a une différence significative alors qu'il n'y a pas de différence en réalité.

Le **risque β** = taux de faux négatif -> à l'inverse, H_0 est accepté alors qu'elle est fautive.

Un **intervalle de confiance** (+/- quelque chose ou sous forme de valeurs entre crochets), un IC à 95% pour une différence d'efficacité de traitements par exemple, signifie que la vraie valeur que l'on obtiendrait si on faisait l'essai de manière généralisée dans la population de patients satisfaisant aux mêmes critères d'inclusion, cette vraie valeur serait de 95% de chance d'être dans cet intervalle.

Et enfin P (marqué dans l'abstract $P=0,001$)= p-value= taux de faux positif

Si $P <$ Valeur critique spécifique souvent étant de 0,05, alors la différence observée est considérée comme étant statistiquement significative. Donc plus la p-value est petite et plus les preuves sont fortes pour une différence de résultats entre le traitement avec la nicotine versus traitements classiques.

Si $P > 0,05$, la différence est non significative

Si $0,01 < P < 0,05$, c'est significatif

Si $0,001 < P < 0,01$ c'est hautement significatif

Si $P < 0,001$ c'est très hautement significatif

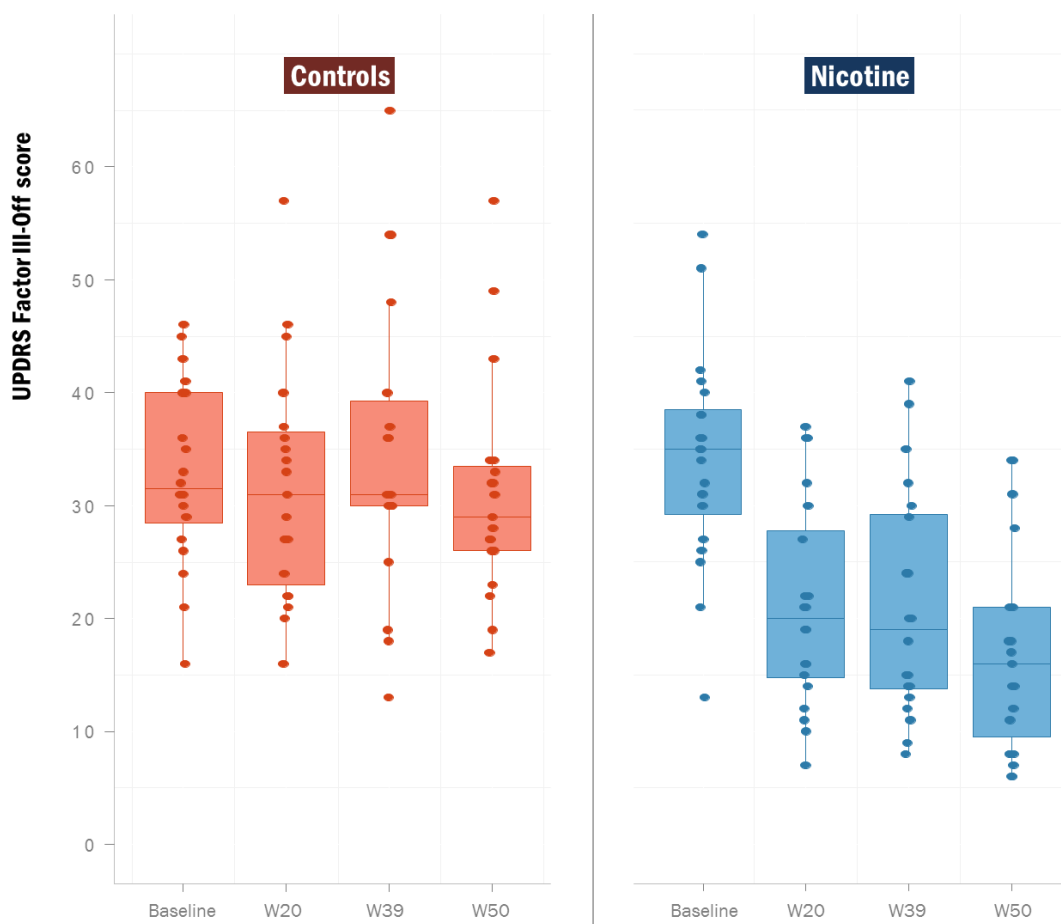
Mean changes in primary and secondary outcomes scores from baseline							
		At 39 weeks			At 50 weeks		
		Controls	Nicotine	<i>p-value</i>	Controls	Nicotine	<i>p-value</i>
		Change from baseline	Change from baseline		Change from baseline	Change from baseline	
UPDRS score (OFF)	I	0.7 (±1.7)	0.3 (±2.1)	0.282	0.4 (±1.4)	-0.2 (±1.7)	0.08 5
	II	0.7 (±5.5)	-6.7 (±9.9)	0.038	-0.9 (±3.7)	-6.8 (±9.9)	0.13 6
	III	1.2 (±11.8)	-13.1 (±16.0)	0.005	-1.4 (±8.0)	-17.6 (±15.1)	0.00 1
	IV	2.1 (±3.9)	-1.5 (±3.1)	<0.000 1	0.5 (±1.2)	-2.0 (±2.8)	0.00 1
	Total	4.7 (±18.3)	-20.9 (±27.8)	0.003	-1.5 (±10.1)	-26.6 (±26.9)	0.00 2
UPDRS score (ON)	I	0.5 (±1.2)	0.5 (±1.9)	0.486	0.2 (±1.1)	0.1 (±1.7)	0.32 7
	II	0.4 (±3.9)	-1.3 (±3.7)	0.251	0.1 (±3.9)	-0.7 (±3.3)	0.54 7
	III	0.1 (±8.3)	-2.0 (±6.5)	0.463	-0.2 (±7.5)	-3.5 (±6.9)	0.16 5
	IV	1.9 (±2.0)	-1.6 (±3.2)	<0.000 1	0.7 (±1.5)	3.6 (±22.0)	0.00 6
	Total	2.9 (±11.8)	-4.4 (±12.5)	0.057	0.8 (±9.6)	-0.5 (±24.1)	0.17 9
PDQ score	Total	3.9 (±14.3)	-6.2 (±21.1)	0.107	0.4 (±15.4)	-11.0 (±22.2)	0.25 7
MATTIS score	Total	-1.0 (±3.6)	-0.8 (±4.6)	0.840	3.2 (±8.5)	-0.1 (±4.0)	0.13 8

Le critère d'évaluation principal d'UPDRS score moteur OFF a été évalué à la semaine n° 20,39 et 50. Il en ressort entre la semaine 1 et 50, un delta médian (*une médiane c'est quand y a autant de patients au dessus qu'en dessous d'une certaine valeur*) de -1,42 pour le groupe témoin versus -17,58 pour le traitement à base de nicotine transdermique. (*Donc il y a eu de manière hautement significative une différence entre les 2 groupes et une atténuation des phases motrices OFF sous nicotine transdermique*)

2) UPDRS score moteur ON : a été évalué aux semaines n° 20,39 et 50. De même : -0,16 pour le groupe témoin versus -3,53 pour le groupe avec nicotine transdermique.

Evolution d'UPDRS stade 3 d'après les visites de suivi aux semaines 20,39 et 50: groupe témoin versus nicotinothérapie.

Les graphiques sont tracés en boîte avec la médiane (sous forme d'une ligne horizontale qui est la valeur pour laquelle 50% des patients sont au dessus et en dessous), l'écart interquartile (IQR) (les intervalles colorés = mesure de dispersion qui s'obtient en faisant la différence entre le troisième et le premier quartile. et un quartile est chacune des 3 valeurs qui divisent les données triées en 4 parts égales, de sorte que chaque partie représente 1/4 de l'échantillon de population.) , les valeurs les plus élevées et les plus faibles à 1.5 * IQR (moustaches au-delà des intervalles, il y a verticalement des lignes) et des points représentant les valeurs des patients.



On remarque qu'au fil des semaines, sous nicotine transdermique on diminue le score des phases OFF de la maladie comparé au groupe témoin et aux valeurs de base pour chacun des 2 groupes. Il y a également moins de dispersion. Les valeurs ou résultats semblent plus homogènes.

Imagerie et neuroprotection

DaTSCAN :

chez tous les patients à moins de 3 mois avant l'inclusion (DAT1) et chez tous les patients à la fin de l'étude (Dat2) , ce qui signifie un délai moyen de $12,8 \pm 2,8$ mois 150 à 170 MégaBecquerel de radioactivité avec le radiotracer iodé ^{123}I -FP-CIT, même caméra gamma à double tête (La tomographie par émission de positons = électrons positifs qui perdent leur énergie (leurs parcours ne dépassent pas quelques millimètres), ils s'annihilent (s'annulent par choc) avec un électron pour donner deux photons gamma émis diamétralement opposés. Les 2 gammas atteignent simultanément une paire de détecteurs opposés : la caméra double tête.)

SPM12 analysis = Statistical parametric mapping:

Cartographie statistique paramétrique qui se réfère à l'évaluation des processus statistiques spatialement étendus utilisées pour tester des hypothèses sur des données d'imagerie fonctionnelle grâce au logiciel qui est appelé SPM .

ce logiciel a été conçu pour l'analyse de séquences de données d'imagerie cérébrale

-> comparaison des DAT1 et DAT2 avec une base de donnée. Groupe témoin nombre de patients : 19 et groupe nicotine transdermique nombre : 20

-> Conception : 2 échantillons avec 2 variables : age et sexe.

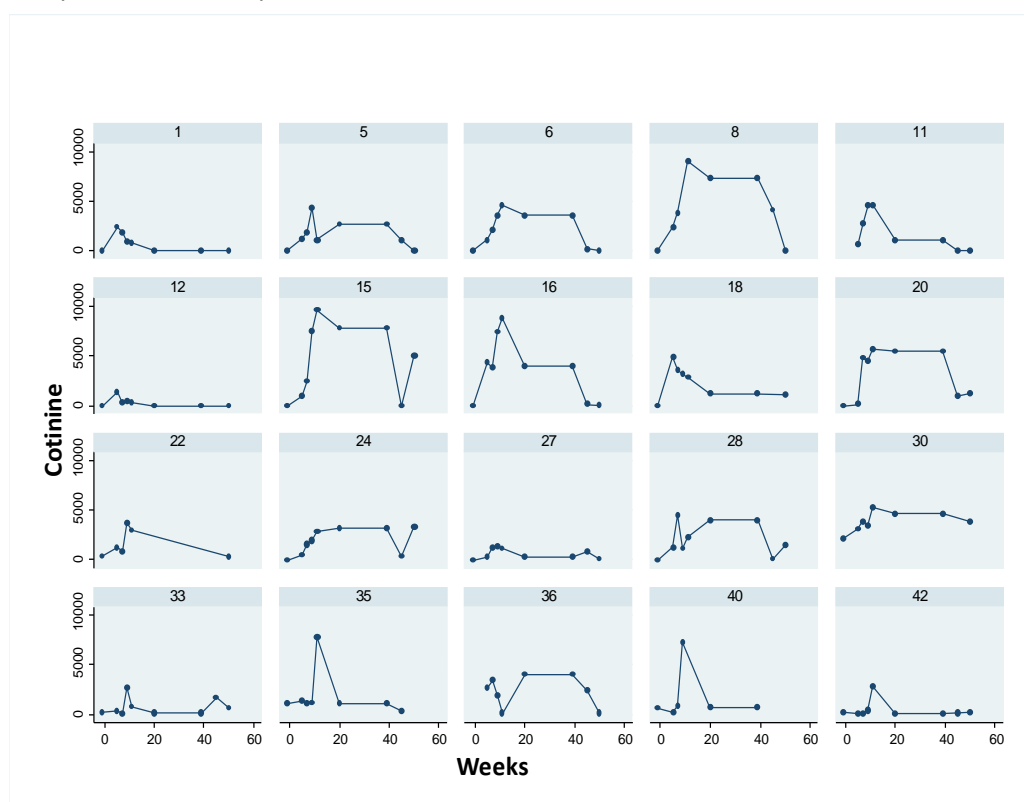
-> résultats collectés avec p-value < 0,05 (*c'est significatif*) avec un family-wise error correction = FWE correction *c'est la probabilité de faire une ou plusieurs fausses découvertes , ou des erreurs de type I α , parmi toutes les hypothèses lors de l'exécution des tests d'hypothèses multiples .*

Le taux de cotinine urinaire

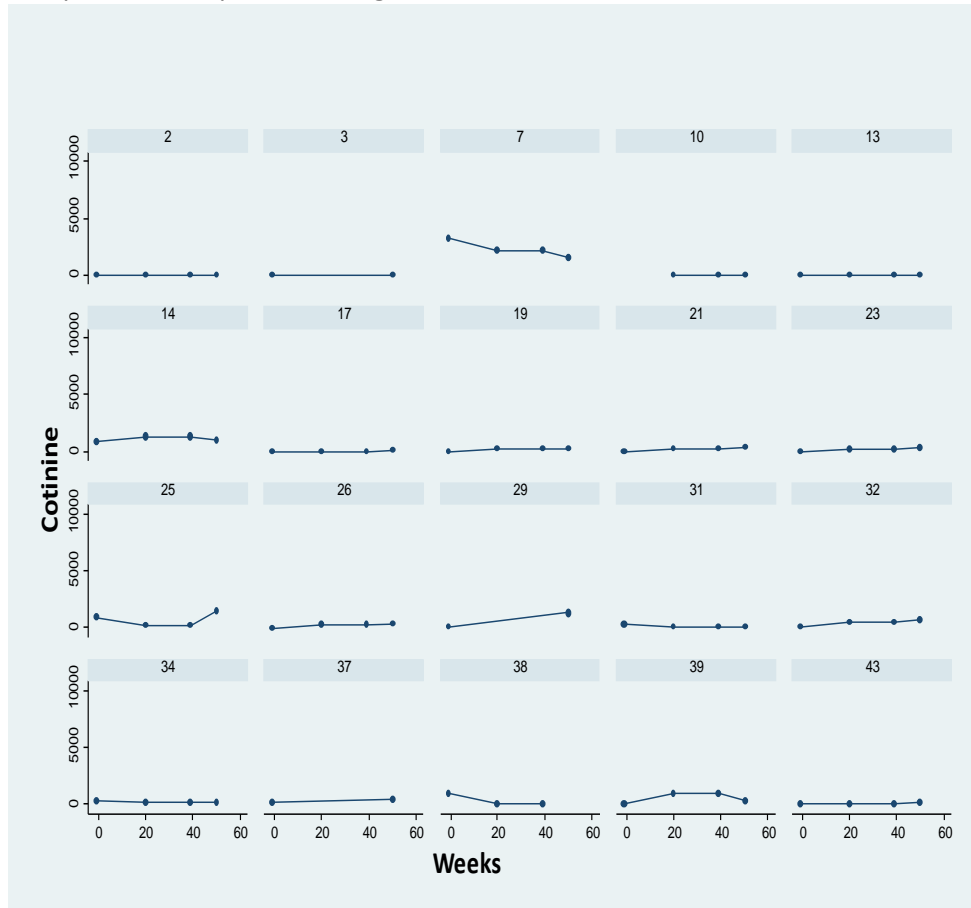
Les résultats de la concentration urinaire de cotinine sont compatibles avec le traitement proposé par l'étude :

Il existe une corrélation logique et attendue concernant les variations du taux de cotinine urinaire en fonction des doses administrées de nicotine transdermique par rapport à des niveaux stables de cotinine chez les patients avec la meilleure prise en charge médicale.

Groupe nicotinothérapie



Groupe meilleure prise en charge médicale



Sécurité

-> 12 patients ont atteint la dose maximale journalière en nicotine transdermique de 90mg, dont 6 ont toléré cette dose jusqu'à la semaine n°39. 1 patient a été retiré de l'étude.

-> 8 patients ont rapporté 10 SAE=serious adverse events= événements indésirables graves, dont 5 sont émergentes (*je n'ai pas très bien compris le sens du mot émergent..= récemment ?*).

Conclusion

Basée sur ces données encourageantes, une étude randomisée en double aveugle versus placebo dans une grande cohorte de patients pourrait être envisagée.