

Résumé de publication
[High-Dose Transdermal Nicotine in Parkinson's Disease Patients: A Randomized, Open-Label, Blinded-Endpoint Evaluation Phase 2 Study](#)

G Villafane et al. Eur J Neurol 25 (1), 120-127. 2017 Oct 23.

*Note 1 : Le professeur Pierre Cesaro qui a dirigé cette étude est décédé le 31 décembre 2013.
Identifiant de l'étude clinique sur la base de données « ClinicalTrials.gov »: NCT00873392.*

Note 2 : Cette publication fait suite à celle rapportant les résultats d'une étude clinique ouverte de phase I chez 6 patients présentant une maladie de Parkinson au stade avancé: Chronic high dose transdermal nicotine in Parkinson's disease: an open trial. G Villafane et al. Eur J Neurol. 2007 Dec;14(12):1313-1316. Epub 2007 Oct 17.

Titre du protocole de l'étude clinique: Efficacité de la **nicotine** transdermique (a dose élevée), sur les symptômes moteurs de la maladie de **Parkinson** avancée (**NICOPARK 2**)

Contexte et but de l'étude

Les études des effets de la nicotine sur les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson ont révélé des résultats discordants. Le but de la présente étude était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de fortes doses de nicotine transdermique sur les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

Objectif primaire de l'étude (résultats analysés dans la publication) : Comparaison des scores moteurs en phase « OFF »: score moteur UPDRS III* évalué en condition «OFF» par rapport au groupe témoin. [Délai: après 20 et 39 semaines de traitement à la dose maximale de nicotine administrée]

*Note explicative du score UPDRS :

L'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) sert de mesure pour quantifier la progression de la maladie de Parkinson et l'efficacité du traitement.

Elle est composite et est en réalité organisée en six sections utilisables séparément.

La réponse à tous les items de l'échelle demande théoriquement 15 à 25 minutes selon l'état clinique du patient et l'entraînement de l'examinateur. Cette échelle comporte les sections suivantes :

- Section I : état mental, comportemental et thymique (4 items)
- Section II : activités de la vie quotidienne (13 items)
- Section III, analytique : examen moteur (14 items)
- Section IV : complications du traitement dans la semaine précédant l'examen (11 items)
- Section V : Echelle de Hoehn et Yahr peu sensible mais fiable permettant un classement des patients (de 0=normal, à 5=grabataire).
 - *Stade 0: Pas de signe parkinsonien*
 - *Stade I: Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne*
 - *Stade II: Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap*
 - *Stade III: Atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome*
 - *Stade IV: Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie*
 - *Stade V: Malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome*
- Section VI : échelle de qualité de vie de Schwab et England.

En pratique, l'UPDRS peut être réalisée annuellement, dans sa totalité ou comporter au minimum l'analyse motrice (UPDRS III), le stade de Hoehn et Yahr (UPDRS V) et les activités de la vie quotidienne (UPDRS II).

À chaque consultation, l'objectif est néanmoins que l'UPDRS III soit réalisée de façon systématique. La section III de l'échelle UPDRS (UPDRS III) est la plus adaptée à l'évaluation analytique de la motricité dans la maladie de Parkinson. Elle sert surtout de mesure pour quantifier la progression de la maladie mais elle est également adaptée à l'évaluation de la sensibilité à la L-dopa. Une amélioration de plus de 30% de l'UPDRS III est considérée comme cliniquement significative.

Objectifs secondaires de l'étude proposés dans le protocole d'étude clinique (tous n'ont pas pu être évalués):

1. Amélioration du score moteur UPDRS III évalué à l'état «défini ON» [Délai: après un arrêt de 12 heures des traitements antiparkinsoniens après 11, 20 et 39 semaines de traitement]
2. Évaluation du bénéfice moteur (UPDRS "OFF" et "ON") [Délai: après une période de traitement de 28 semaines à la dose stable de 90 mg]
3. Évaluation de la neuroprotection, (SPECT DaTSCAN et UPDRS "OFF") [Délai: après 5 semaines d'arrêt du traitement de l'étude]
4. Persistance du bénéfice moteur (UPDRS "OFF" et "ON") [Délai: après 5 semaines d'arrêt du traitement de l'étude]
5. Diminution de la dose quotidienne totale de L-Dopa (ou l'équivalent calculé en cas de polythérapie) [Délai: après 20 et 39 semaines de traitement]
6. Amélioration de la qualité de vie (échelles ADL et PDQ 39) [Délai: après 20 et 39 semaines de traitement]
7. Diminution du pourcentage quotidien de la phase «OFF» [Délai: après 20 et 39 semaines de traitement]
8. Amélioration du score de dyskinésie, (UPDRS IV) [Durée: pendant l'étude]
9. Relation dose / effet de la nicotine [Délai: fin de l'étude]
10. Estimation de la dose de nicotine la plus efficace et la plus tolérée par kg [Délai: fin de l'étude]
11. Amélioration des fonctions cognitives évaluées par l'échelle de Mattis [Délai: après 39 semaines de traitement]
12. Comparaison de tous les paramètres entre les 2 groupes de patients [Délai: après l'arrêt du traitement, (Semaine 50)]
13. Conformité au traitement à la nicotine [Délai: pendant le traitement]
14. Tolérance de la nicotine transdermique [Durée: pendant le traitement]

Méthodes : Quarante patients atteints de la maladie de Parkinson ont été répartis au hasard en deux sous-groupes de taille équivalente dont l'un traité par nicotine + L-Dopa et l'autre traité par le traitement standard uniquement (sans nicotine) dans une étude ouverte. Les patients traités ont reçu des doses croissantes de nicotine pour atteindre 90 mg / jour à 11 semaines. Cette dose a été maintenue pendant 28 semaines (S39) puis réduite sur 6 semaines. L'évaluation finale a été réalisée 6 semaines après l'arrêt du traitement. Le résultat principal était le score moteur de l'échelle UPDRS en phase «OFF-DOPA» mesuré sur des enregistrements vidéo par des évaluateurs en aveugle par rapport au statut thérapeutique des patients.

Résultats et discussion :

Des doses élevées de nicotine pendant plus de 6 mois n'ont **pas permis de démontrer une amélioration significative des scores UPDRS III des symptômes moteurs en phase «OFF-DOPA»**, évalués sur les enregistrements vidéo par des évaluateurs en aveugle par rapport au statut thérapeutique des patients.

Cependant, certains avantages ont été observés, tels qu'une réduction des scores UPDRS-II en phase « OFF » (activités de la vie quotidienne), des scores améliorés UPDRS-IV (sévérité des fluctuations motrices) et une diminution de la dose de L-DOPA.

L'absence d'un bras placebo dans cette étude affaiblit ses conclusions, mais cela est compensé en partie par l'utilisation de la vidéo-évaluation en aveugle du principal critère de résultat, le score moteur UPDRS. Cependant, cette étude n'a pas réussi à démontrer un bénéfice moteur du traitement à la nicotine, malgré les doses élevées et l'administration prolongée, en accord avec toutes les études précédentes utilisant des doses plus faibles de nicotine dans des essais contrôlés. Malgré ce résultat négatif, plusieurs autres mesures de la sévérité de la maladie, telles que les activités de la vie quotidienne (OFF-UPDRS-II), la sévérité des fluctuations motrices (UPDRS-IV) et la quantité requise de médicaments dopaminergiques, fournissent des indications indirectes que les patients traités par nicotine transdermique pourraient en retirer certains bénéfices. Par exemple, la réduction des dyskinésies gênantes peut être liée à la réduction des Levodopa equivalent daily dose (LEDD) ou « Dose quotidienne équivalente de Levodopa ». En outre, le fait que la dystonie du début de matinée a également été améliorée suggère un avantage plus direct de la nicotine sur les mouvements hyperkinétiques.

Ces bénéfices doivent toutefois être interprétés avec prudence, étant donné que les patients et les cliniciens traitants n'étaient en double aveugle puisque des patchs placebo n'étaient pas disponibles pour cette étude. De plus, les effets indésirables étaient plus fréquents chez les patients traités à la nicotine. Ces effets indésirables, bien que généralement légers à modérés, expliquent probablement pourquoi 40% des patients n'ont pas atteint la dose ciblée de 90 mg / jour de nicotine. De plus, l'analyse de la cotinurie (dosage d'un métabolite urinaire de la nicotine) suggère une observance hétérogène du traitement à la nicotine. Au total, le faible taux de patients recevant la dose la plus élevée (90mg/j) et l'observance hétérogène du protocole peut avoir réduit la puissance de l'étude et constitue une limitation à l'interprétation des résultats.

Conclusion : cette étude montre que des doses élevées de nicotine administrées sur 28 semaines peuvent être relativement bien tolérées, mais ne suffisent pas à démontrer une amélioration significative des symptômes moteurs des patients parkinsoniens dans les conditions de l'étude. Cependant, l'amélioration des résultats secondaires non aveugles (UPDRS-II, UPDRS-IV, LEDD) pourrait être liée à un effet placebo, mais suggère également un bénéfice pour les patients traités par la nicotine. Cela devrait être confirmé par des études à plus grande échelle en double insu et contrôlées par placebo.