

**FACULTE DE MEDECINE
TOULOUSE-PURPAN
TOULOUSE-RANGUEIL**

Année universitaire 2004-2005

D C E M 2

MODULE 1 :

**APPRENTISSAGE DE
L'EXERCICE MEDICAL**

LECTURE CRITIQUE ARTICLE

MERCREDI 15 DECEMBRE 2004

*Ce dossier comprend 1 article(6 pages) et un questionnaire(5 questions) à rédiger
sur une copie*

COPYRIGHT FACULTES DE MEDECINE TOULOUSE

Essai randomisé en double aveugle sur 3 ans : étude de l'efficacité et de la tolérance du ropinirole et de la bromocriptine dans le traitement de la maladie de Parkinson à un stade précoce

A.D. Korczyn¹, MD, MSc ; E.R. Brunt², MD ; J.P. Larsen³, MD ; Z. Nagy⁴, MD, PhD, DSc ; W.H. Poewe⁵,
MD et S. Ruggieri⁶, MD pour le Groupe d'Etude 053*

A l'origine, les agonistes dopaminergiques ont été introduits dans le traitement des patients atteints de maladie de Parkinson dont la réponse à la dopathérapie se dégradait. Les études contrôlées ont montré que les agonistes dopaminergiques étaient également efficaces en monothérapie dans les premiers stades de la maladie de Parkinson^{1,2}, bien que la lévodopa soit fréquemment ajoutée au cours des 5 premières années^{3,4}. Par ailleurs, l'analyse intermédiaire récente à 6 mois⁵ d'une étude en cours sur 5 ans comparant la lévodopa au ropinirole, un agoniste dopaminergique «non ergoté», doté d'une spécificité élevée pour les récepteurs dopaminergiques de type D₂, a suggéré que si le ropinirole est moins efficace que la lévodopa chez les patients atteints de maladie de Parkinson à un stade plus avancé, les deux produits ont une efficacité comparable dans les formes moins avancées de la maladie.

Des études ont également suggéré que l'apparition des dyskinésies est plus faible chez les patients traités par la bromocriptine, que ce soit en monothérapie ou en association avec de faibles doses de lévodopa, par rapport aux patients traités uniquement et depuis le début par la lévodopa.^{3,5,9,10} D'autres effets indésirables, tels que nausées, hypotension artérielle, troubles psychiatriques, sont associés à toutes les substances dopaminergiques, mais leur prévalence est plus élevée avec les agonistes dopaminergiques. Toutefois, le manque d'études au long cours, en double aveugle, comparant deux agonistes dopaminergiques dans

la maladie de Parkinson débutante nous a conduit à mener une étude randomisée sur 3 ans, en double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance du ropinirole et de la bromocriptine dans le traitement de la maladie de Parkinson à un stade précoce. Les résultats de l'analyse intermédiaire à 6 mois, prévue dans le protocole d'étude, ont déjà été publiés¹¹.

Méthodes. Patients. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être âgés de 30 ans ou plus et être atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique à un stade précoce (stades I à III de l'échelle de Hoehn et Yahr) nécessitant un traitement dopaminergique. Les patients ne devaient pas avoir reçu pendant plus de 6 semaines, de la lévodopa ou un agoniste dopaminergique et, s'ils avaient bénéficié d'un tel traitement, celui-ci devait avoir été interrompu au moins 2 semaines avant l'inclusion dans l'étude. Le traitement par la sélégiline, l'amantadine ou par des anticholinergiques était autorisé, à condition que la dose reste constante et que ce traitement ne soit pas introduit au cours des 6 premiers mois de l'étude ; la randomisation a été stratifiée pour la sélégiline, dans la mesure où ce produit était largement utilisé à l'époque de l'étude pour ses effets symptomatiques légers et neuroprotecteurs potentiels. Les patients ont été exclus de l'étude s'ils présentaient une maladie systémique ou psychiatrique sévère, des antécédents d'alcool-dépendance ou de pharmacodépendance.

* Voir page 369, pour la liste des Membres du Groupe d'Etude 053.

Chaire de Neurologie Stratzki (Dr Korczyn)¹, Université de Tel-Aviv, Israël ; Département de Neurologie (Dr Brunt)², Hôpital Universitaire de Groningen, Pays-Bas ; Département de Neurologie (Dr Larsen)³, Hôpital central de Rogaland, Stavanger, Norvège ; Centre National des Accidents Cardiovasculaires Cérébraux (Dr Nagy)⁴, Budapest, Hongrie ; Département de Neurologie (Dr Poewe)⁵, Université d'Innsbruck, Autriche ; et le Département des Neurosciences (Dr Ruggieri)⁶, Université «La Sapienza», Rome, Italie.

Etude en partie financée par SmithKline Beecham Pharmaceuticals.

Reçu le 15 avril 1998. Accepté dans sa forme finale le 26 février 1999.

Adresser la correspondance et les demandes de tirés à part au Professeur Amos D. Korczyn, Département de Neurologie, Faculté de Médecine Sackler, Université de Tel-Aviv, Tel-Aviv 69978, Israël ; E-mail : neuro13@ccsg.tau.ac.il

une démence sévère ou d'autres troubles ayant des répercussions cliniques. Les patients étaient également inéligibles pour l'étude s'ils avaient été précédemment traités par le ropinirole ou s'ils présentaient des contre-indications à la bromocriptine ou à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle. Les femmes en âge de procréer étaient exclues de l'étude sauf si elles avaient subi une hystérectomie ou une stérilisation chirurgicale.

Le consentement éclairé écrit de chaque patient a été obtenu avant l'inclusion dans l'étude. Celle-ci a été conduite selon les principes de la Déclaration d'Helsinki et approuvée par les comités locaux d'éthique.

Schéma de l'étude. Cette étude randomisée sur 3 ans, a été réalisée en double aveugle dans 37 centres en Europe, en Israël et en Afrique du Sud, entre décembre 1992 et avril 1997. Après une période de sélection sous placebo de 7 jours, au cours de laquelle les patients devaient faire la preuve de leur bonne observance du traitement prescrit, la randomisation était effectuée selon un rapport de 1/1 vers un traitement ropinirole ou bromocriptine.

Traitement. Le ropinirole et la bromocriptine ont été administrés sous forme, respectivement, de comprimés et de gélules et une technique de double placebo a été utilisée afin de maintenir le caractère en aveugle de cette étude. Les patients ont reçu un comprimé et une gélule trois fois par jour pendant les repas ou immédiatement après. La dose quotidienne totale initiale était de 0,75 mg pour le ropinirole et de 1,25 mg pour la bromocriptine. La posologie a été flexible tout au long de l'étude, avec une titration initiale vers la hausse à intervalles d'une semaine en fonction de la réponse du patient et de la tolérance au produit. Treize paliers de dose ont été prévus pour chacun des produits, la dose quotidienne maximale autorisée étant de 24 mg pour le ropinirole et de 40 mg pour la bromocriptine. Il était possible d'ajouter, à titre de traitement d'appoint en ouvert, de la lévodopa associée à un inhibiteur de la décarboxylase, si la réponse thérapeutique ne pouvait pas être maintenue en dépit de l'utilisation de la dose maximale tolérée du médicament de l'étude ; les patients nécessitant un traitement d'appoint par la lévodopa pouvaient continuer à recevoir le médicament de l'étude en double aveugle. La dompéridone était autorisée en cas de nausées sévères, de vomissements ou de vertiges.

Evaluations. Les patients ont été vus lors d'une visite initiale, puis une fois par semaine au cours du premier mois de traitement, toutes les 2 semaines au cours des 2 mois suivants, une fois par mois au cours des 3 mois suivants et tous les 2 mois par la suite. L'efficacité a été évaluée au moyen de l'Echelle Unifiée d'Évaluation de la Maladie de Parkinson [Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)], version 3.0^{12,13}, lors de la visite initiale, puis après 4, 12 et 24 semaines et 12, 18, 24, 30 et 36 mois.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité ont été définis de la manière suivante : 1) score moyen de la Partie II - activités de la vie quotidienne (ADL) - à la fin de l'étude ; 2) variation de la Partie III - score moteur ; 3) proportion de patients classés comme «répondeurs» (obtenant une diminution d'au moins 30 % du score moteur) et 4) proportion de patients nécessitant un traitement d'appoint par la lévodopa.

La tolérance a été évaluée en mesurant les paramètres cliniques et en recueillant les informations sur la survenue d'événements indésirables lors de chaque visite de contrôle. Des prélèvements sanguins et urinaires ont été effectués lors de la visite d'inclusion, puis après 4, 12 et 24 semaines de traitement et tous les 6 mois par la suite, afin de procéder à des bilans biologiques usuels.

Analyse statistique. Les différences de survenue des variables dichotomiques ont été analysées par régression logistique et présentées en termes d'*odds ratio*. Les variables continues ont été analysées à l'aide d'une analyse de covariance, en supposant que les hypothèses sous-jacentes étaient satisfaites. L'effet des covariables initiales non corrélées [âge, sexe, stade à l'échelle de

Hoehn et Yahr, durée de la maladie, âge de début de la maladie, groupe d'âge (≤ 55 ans, > 55 ans)] sur les résultats a été étudié. L'effet du pays et de la strate de sélégiline a été ajusté, le cas échéant, quel que soit leur niveau de significativité.

L'analyse de la variation en pourcentage du score moteur total moyen (UPDRS, Partie III) par rapport au score initial a révélé que cette variation allait à l'encontre des hypothèses sous-tendant l'analyse de variance. Une analyse alternative du «rapport» a donc été mise au point¹⁴, qui a consisté à établir, pour chaque patient, le rapport entre le score final et le score initial et à calculer un coefficient de régression avec ajustement pour les covariables initiales. Les coefficients de régression pour chaque groupe de traitement ont été présentés en termes de pourcentage d'amélioration, à l'aide de la formule suivante :

$$[(1 - \text{coefficient de régression}) \times 100 \%]$$

Les incidences d'événements indésirables neuropsychiatriques et des dyskinésies ont été analysées à l'aide d'un test du Chi-2.

L'analyse, selon le principe de la dernière observation reportée [last observation carried forward (LOCF)] ayant été jugée inappropriée pour cette étude à long terme, toutes les analyses d'efficacité ont été réalisées sur l'observation finale à 3 ans. Un ensemble limité de données, composé uniquement des données des patients ayant terminé l'étude en monothérapie, a été analysé séparément, et l'effet des strates de sélégiline sur le score moteur, dans cet ensemble limité de données, a été présenté individuellement.

Résultats. Patients. Sur les 354 patients inclus dans l'étude, 335 ont été randomisés pour un traitement (Figure 1). Parmi eux, 168 ont été randomisés dans le groupe ropinirole et 167 dans le groupe bromocriptine. Les deux tiers environ des patients inclus dans l'étude l'ont été dans les strates non sélégiline [115/168 (68,5 %) dans le groupe ropinirole et 110/167 (65,9 %) dans le groupe bromocriptine]. Le tableau 1 présente les caractéristiques démographiques et l'histoire de la maladie de Parkinson des patients randomisés. Les patients des deux groupes se sont avérés globalement bien appariés.

Au total, 214 patients ont terminé l'étude, dont 102 dans le groupe ropinirole. Le motif le plus fréquent de sortie de l'étude a été la survenue d'événements indésirables : 34/168 (20,2 %) patients du groupe ropinirole et 33/167 (19,8 %) patients du groupe bromocriptine sont sortis de l'étude en raison de la survenue d'un ou plusieurs événements indésirables. La proportion de patients perdus de vue ou sortis de l'étude en raison d'une violation du protocole a été plus élevée dans le groupe ropinirole [21/168 (12,5 %) contre 9/167 (5,4 %) dans le groupe bromocriptine], ce qui explique le taux d'abandon plus élevé observé dans le groupe ropinirole (Tableau 2). La durée moyenne du traitement chez les patients atteignant la visite finale à 3 ans a été de 149,2 semaines (ET : 6,6) dans le groupe ropinirole et de 149,3 semaines (ET : 7,1) dans le groupe bromocriptine.

Doses administrées. La dose quotidienne moyenne de ropinirole a été augmentée à 10,3 mg (ET : 5,4) après 48 semaines de traitement et à 11,1 mg (ET : 5,5) après 96 semaines ; la dose finale moyenne chez les patients ayant terminé les 3 années de traitement a été de 12,0 mg (ET : 5,6). La dose quotidienne moyenne de bromocriptine a été augmentée à 20,5 mg (ET : 8,0) après 48 semaines de traitement, puis à 22,5 mg (ET : 7,9) à 96 semaines et à 24,1 mg (ET : 8,2) à 3 ans. Parmi les patients ayant terminé l'étude à 3 ans, 6/112 (5,8 %) patients traités par le ropinirole et 9/112 (8,0 %) patients traités par la bromocriptine prenaient les doses maximales autorisées. Chez les patients qui n'ont pas eu besoin de traitement d'appoint par la lévodopa, les doses moyennes de ropinirole et de bromocriptine étaient respectivement, à la fin de l'étude, de 10,1 mg (ET : 4,8) et 22,5 mg (ET : 8,4).

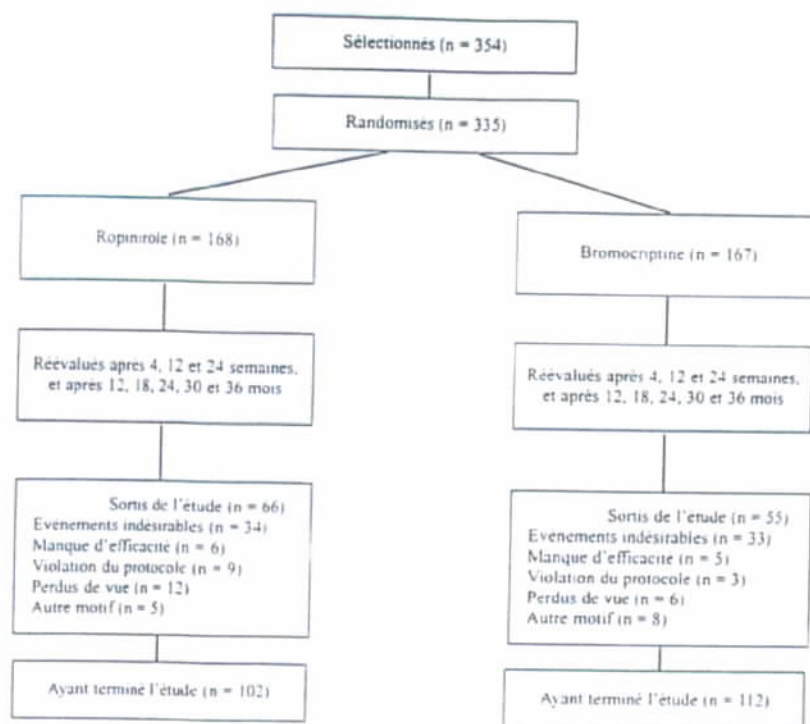


Figure 1. Suivi des patients tout au long de l'étude.

Utilisation de lévodopa en traitement complémentaire. La lévodopa a été ajoutée au protocole thérapeutique de 57/168 (33,9 %) patients du groupe ropinirole et de 70/167 (41,9 %) patients du groupe bromocriptine, différence non statistiquement significative. Soixante et un (36,3 %) des 168 patients du groupe ropinirole et 59 (35,3 %) des 167 patients du groupe bromocriptine ont terminé l'étude sans avoir besoin de lévodopa (voir Tableau 2). Dans les deux groupes, les patients plus jeunes ont été proportionnellement plus nombreux à avoir besoin d'un traite-

Tableau 1. Données démographiques et caractéristiques de la maladie de Parkinson chez les patients randomisés.

| Donnée/Caractéristique | Ropinirole n = 168 | Bromocriptine n = 167 |
|---|-----------------------|--------------------------|
| Age, ans, moyenne \pm ET | 63 \pm 10,3 | 62,7 \pm 10,4 |
| Nombre (%) d'hommes | 102 (60,7) | 102 (61,1) |
| Nombre (%) de patients traités par la sélegiline | 53 (31,5) | 57 (34,1) |
| Durée de la maladie, mois, moyenne \pm ET | 22,8 \pm 21,1 | 26,8 \pm 25,5 |
| Distribution à l'échelle de Hoehn et Yahr, n (%) | | |
| Stade I | 20 (11,9) | 23 (13,8) |
| Stade I.5 | 18 (10,7) | 18 (10,8) |
| Stade II | 66 (39,3) | 72 (43,1) |
| Stade II.5 | 45 (26,8) | 39 (23,4) |
| Stade III | 19 (11,3) | 15 (9,0) |
| Score ADL initial de l'UPDRS, moyenne \pm ET | 8,52 \pm 5,0 | 8,14 \pm 4,6 |
| Score moteur initial de l'UPDRS, moyenne \pm ET | 23,3 \pm 10,8 | 23,1 \pm 10,8 |

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale (échelle unifiée d'évaluation de la maladie de Parkinson); ADL = activités de la vie quotidienne.

ment par lévodopa. Le délai de mise en route du traitement par lévodopa a été analysé au moyen d'un *log-rank test* qui a montré que le besoin de lévodopa s'est manifesté plus tardivement dans le groupe ropinirole que dans le groupe bromocriptine, sans que la différence atteigne le seuil de significativité statistique. Au moment de l'introduction de la lévodopa, la dose moyenne de ropinirole était de 12,7 mg (ET : 6,2) et celle de bromocriptine de 23,6 mg (ET : 7,4) et seuls 5 patients sous ropinirole et 4 patients sous bromocriptine étaient traités à la dose maximale de l'agoniste. La dose initiale moyenne de lévodopa a été de 223,1 mg (ET : 163,2) chez les patients traités par le ropinirole et de 201,1 mg (ET : 147,1) chez les patients traités par la bromocriptine.

Efficacité - tous patients. Les Figures 2 et 3 présentent les variations du score ADL et du score moteur observées tout au long de l'étude. Dans les deux groupes des sujets traités, la réduction la plus importante des scores est intervenue au cours des 6 premiers mois. Par la suite, les scores se sont maintenus à un niveau généralement constant, à l'exception du score ADL qui s'est dégradé dans le groupe bromocriptine. Le score ADL initial des patients et le stade initial à l'échelle de Hoehn et Yahr ont eu une influence importante sur le score ADL final, qui a donc été ajusté pour tenir compte de ces covariables.

A la fin de l'étude, le score ADL moyen était hautement significatif en faveur du groupe ropinirole. Le score moteur final moyen était également plus faible dans le groupe ropinirole et il était noté, à la fois, une amélioration moyenne plus importante de ce score par rapport au score moteur initial et une proportion plus forte de répondeurs dans le groupe ropinirole par rapport au groupe bromocriptine, même si les différences n'ont pas atteint, dans ces deux cas, le seuil de significativité statistique (Tableau 3).

Efficacité - patients n'ayant pas eu besoin de lévodopa en traitement complémentaire. Chez les patients qui n'ont pas eu besoin de lévodopa en traitement complémentaire, le score ADL moyen à la fin de l'étude était significativement supérieur dans le groupe ropinirole. Par ailleurs, il était noté, à la fois, une amélioration moyenne plus importante du score moteur final par rapport au score moteur initial et une proportion plus forte de répondeurs dans le groupe ropinirole par rapport au groupe bromocriptine.

Tableau 2. Suivi et nombre de patients à différentes périodes d'évaluation au cours de l'étude.

| Expérience | Année 1 | | Année 2 | | Année 3 | |
|------------------------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|
| | Ropinirole | Bromocriptine | Ropinirole | Bromocriptine | Ropinirole | Bromocriptine |
| Sortis de l'étude pour | | | | | | |
| Événement indésirable | 26 | 24 | 30 | 29 | 34 | 33 |
| Manque d'efficacité | 4 | 3 | 5 | 4 | 6 | 5 |
| Violation du protocole | 6 | 2 | 9 | 3 | 9 | 3 |
| Perdu de vue | 6 | 3 | 9 | 4 | 12 | 6 |
| Autre motif | 3 | 5 | 4 | 6 | 5 | 8 |
| Poursuivant l'étude | | | | | | |
| En monothérapie | 104 | 105 | 81 | 79 | 61* | 59* |
| Avec lévodopa complémentaire | 19 | 25 | 30 | 42 | 41* | 53* |

* Ayant terminé l'étude

Dans les deux groupes de traitement, une proportion légèrement plus forte de patients traités parallèlement par la sélégiline ont terminé l'étude sans avoir eu besoin de recourir à la lévodopa par rapport aux patients ne prenant pas de sélégiline. Dans le groupe bromocriptine, la proportion de répondeurs a été plus forte parmi les patients prenant également de la sélégiline par rapport aux patients ne prenant que de la bromocriptine. A l'inverse, l'amélioration

moyenne du score moteur a été plus élevée dans le groupe non sélégiline. Une même contradiction a été observée dans le groupe ropinirole (Tableau 4).

Tolérance. Des dyskinésies, évaluées par la section complications du traitement (Partie IV) de l'UPDRS ou notifiées en tant qu'événements indésirables, se sont développées chez 13/168 (7,7 %) patients dans le groupe ropinirole et 12/167 (7,2 %) patients dans le groupe bromocriptine.

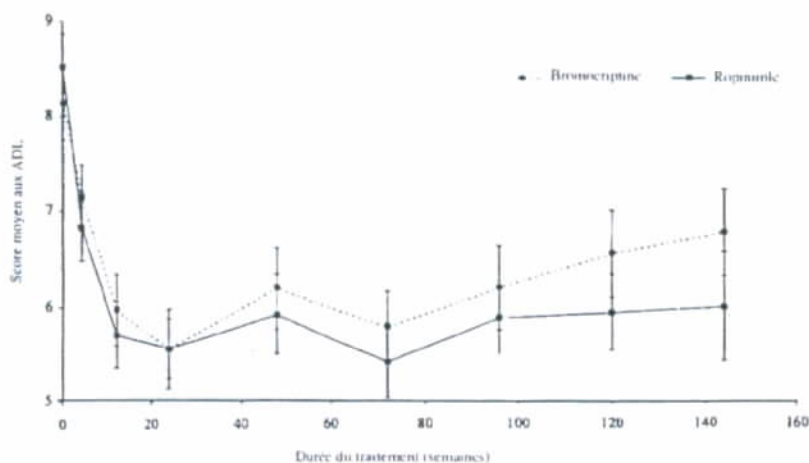


Figure 2. Score moyen (\pm ET) aux activités de la vie quotidienne (ADL) (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Partie II) chez tous les patients pendant la durée du traitement.

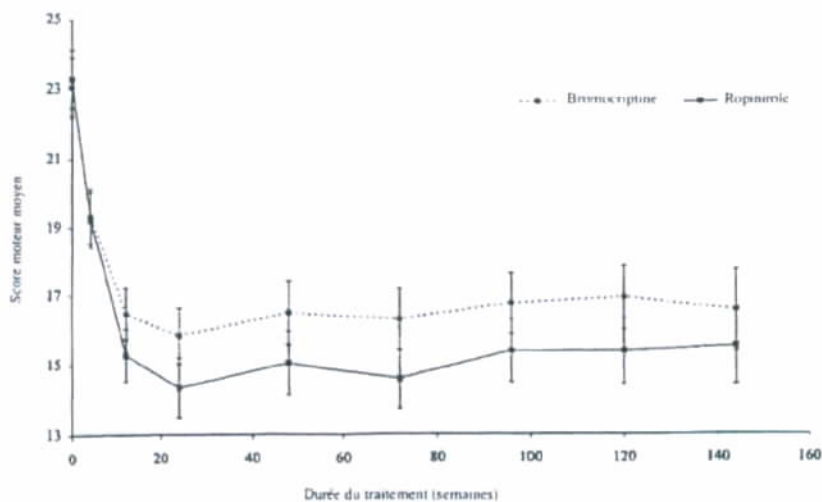


Figure 3. Score moteur moyen (\pm ET) (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Partie III) chez tous les patients pendant la durée du traitement.

Tableau 3. Etat des patients ayant terminé l'étude à 3 ans.

| Patients | Ropinirole | Bromocriptine | Différence | IC à 95 % | Valeur de p |
|--|---------------|---------------|------------|-----------|-------------|
| Tous | | | | | |
| Score ADL, moyenne* ± ET | 5,83 ± 0,555 | 7,28 ± 0,566 | 1,46 | 0,37,2,54 | 0,009 |
| Score moteur, moyenne ± ET | 15,57 ± 0,995 | 17,55 ± 1,006 | NC | NC | NC |
| Amélioration du score moteur, %, moyenne* ± ET | 31 ± 12,6 | 22 ± 12,5 | 9 | -1,19 | 0,086 |
| Patients classés comme répondeurs, n (%) | 53/100 (53) | 45/106 (42) | OR 1,53 | 0,88,2,65 | 0,13 |
| Monothérapie | | | | | |
| Score ADL, moyenne* ± ET | 5,12 ± 0,683 | 6,65 ± 0,785 | 1,53 | 0,18,2,87 | 0,027 |
| Score moteur, moyenne ± ET | 15,13 ± 1,279 | 16,94 ± 1,335 | NC | NC | NC |
| Amélioration du score moteur, %, moyenne* ± ET | 28 ± 11,4 | 23 ± 11,5 | 5 | -8,18 | 0,46 |
| Patients classés comme répondeurs, n (%) | 25/59 (42) | 22/56 (39) | OR 1,15 | 0,54,2,42 | 0,72 |

* Estimation ajustée de la moyenne.

ADL = activités de la vie quotidienne ; NC = non calculé ; OR = odds ratio.

patients dans le groupe bromocriptine. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes en termes d'incidence des dyskinésies ($p = 0,84$, test du χ^2). Parmi ces patients, 6 (3,6 %) dans le groupe ropinirole et 5 (3,0 %) dans le groupe bromocriptine ont présenté pour la première fois des dyskinésies après l'adjonction de lévodopa.

Le Tableau 5 récapitule les événements indésirables survenus chez plus de 10 % des patients de l'un ou l'autre des groupes. A l'exception des nausées, la fréquence de survenue des événements indésirables a été comparable dans les deux groupes. L'événement indésirable le plus fréquent dans chacun des deux groupes a été les nausées ; cela est encore plus vrai dans le groupe ropinirole, ce dont témoigne également la consommation plus importante de dompéridone dans ce groupe [32/168 (19,0 %) contre 22/167 (13,2 %) dans le groupe bromocriptine]. Chez la majorité des patients, tous les événements indésirables les plus fréquents, y compris les nausées, ont été rapportés pour la première fois au cours des 8 premières semaines de l'étude.

Des événements indésirables psychiatriques ont été rapportés par 27/168 (16,1 %) patients du groupe ropinirole et par 23/167 (13,8 %) patients du groupe bromocriptine. Les événements les plus fréquents ont été les hallucinations, qui ont affecté 16/168 (9,5 %) patients traités par le ropinirole et 15/167 (9,0 %) patients

traités par la bromocriptine, et la confusion, qui a affecté respectivement 13/168 (7,7 %) et 9/167 (5,4 %) patients. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes en termes de fréquence de survenue de ces événements ($p = 0,56$, test du χ^2).

Peu de variations significatives des paramètres cliniques ont été observées et aucune différence entre les traitements n'a, à cet égard, été mise en évidence. Des symptômes orthostatiques ont été rapportés par 16 patients traités par le ropinirole et 22 patients sous bromocriptine. Aucune anomalie biologique significative n'a été notifiée en tant qu'événement indésirable.

Peu d'événements indésirables ont conduit à la sortie de l'étude de plus de trois patients : il s'agit des nausées, des vomissements et des hallucinations (Tableau 6).

Des événements indésirables classés comme graves selon les critères de notification définis par le protocole ont été enregistrés chez 35/168 (20,8 %) des patients sous ropinirole et 50/167 (29,9 %) des patients sous bromocriptine. Le Tableau 7 présente ces événements lorsqu'ils ont été rapportés pour plus de deux patients. Trois patients du groupe ropinirole et sept patients du groupe bromocriptine sont décédés au cours de l'étude, la majorité d'entre eux en raison d'une insuffisance cardiaque.

Tableau 4. Score moteur à 3 ans chez les patients non traités par la sélégiline et les patients traités par la sélégiline ayant terminé l'étude sans avoir eu besoin de lévodopa.

| Traitement | Sans sélégiline | Avec sélégiline |
|--|-----------------|-----------------|
| Ropinirole | | |
| Nb. de patients (% des patients randomisés) | 36/115 (31,3) | 25/53 (47,2) |
| Score moteur, moyenne ± ET | 15,24 ± 1,546 | 14,97 ± 2,226 |
| Amélioration du score moteur, %, moyenne* ± ET | 36 ± 6,8 | 11 ± 18,1 |
| Nb. (%) de patients classés comme répondeurs | 15/35 (43) | 10/24 (42) |
| Bromocriptine | | |
| Nb. de patients (% des patients randomisés) | 33/110 (30,0) | 24/57 (42,1) |
| Score moteur, moyenne ± ET | 17,10 ± 1,765 | 16,71 ± 2,082 |
| Amélioration du score moteur, %, moyenne* ± ET | 27 ± 8,7 | 16 ± 17,6 |
| Nb. (%) de patients classés comme répondeurs | 10/32 (31) | 12/24 (50) |

* Estimation ajustée de la moyenne.

Tableau 5. Evénements indésirables survenus chez plus de 10 % des patients de l'un ou l'autre groupe.

| Evénement | Ropinirole n = 168 | Bromocriptine n = 167 |
|--|-----------------------|--------------------------|
| Nausées | 68 (40,5) | 42 (25,1) |
| Vertiges | 38 (22,6) | 33 (19,8) |
| Vomissements | 25 (14,9) | 12 (7,2) |
| Infection virale | 24 (14,3) | 24 (14,4) |
| Insomnie | 21 (12,5) | 18 (10,8) |
| Rachialgies | 20 (11,9) | 19 (11,4) |
| Douleur | 19 (11,3) | 6 (3,6) |
| Dépression | 19 (11,3) | 17 (10,2) |
| Céphalées | 18 (10,7) | 26 (15,6) |
| Douleurs abdominales | 18 (10,7) | 26 (15,6) |
| Hypotension orthostatique | 16 (9,5) | 22 (13,2) |
| Aggravation de la maladie de Parkinson | 15 (8,9) | 20 (12,0) |
| Constipation | 13 (7,7) | 20 (12,0) |
| Traumatisme | 12 (7,1) | 19 (11,4) |

Les valeurs sont exprimées en n (%).

Tableau 6. Evénements indésirables ayant conduit à la sortie de l'étude de plus de trois patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement.

| Evénement | Ropinirole n = 168 | Bromocriptine n = 167 |
|----------------|-----------------------|--------------------------|
| Nausées | 7 (4,2) | 4 (2,4) |
| Vomissements | 5 (3,0) | 3 (1,8) |
| Hallucinations | 4 (2,4) | 5 (3,0) |

Les valeurs sont exprimées en n (%).

Tableau 7. Evénements indésirables classés comme graves* survenus chez plus de deux patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement.

| Evénement | Ropinirole n = 168 | Bromocriptine n = 167 |
|---|-----------------------|--------------------------|
| Traumatisme | 4 (2,4) | 8 (4,8) |
| Insuffisance cardiaque | 2 (1,2) | 5 (3,0) |
| Aggravation des symptômes parkinsoniens | 1 (0,6) | 4 (2,4) |
| Infarctus du myocarde | 1 (0,6) | 4 (2,4) |
| Confusion | 3 (1,8) | 2 (1,2) |
| Pneumonie | 3 (1,8) | 1 (0,6) |
| Accident cérébrovasculaire | 4 (2,4) | 1 (0,6) |

Les valeurs sont exprimées en n (%).

* Selon les critères de notification définis par le protocole.

Annexe

Les praticiens suivants ont participé aux travaux du Groupe d'Etude 053 : Y. Agid (Paris, France) ; J. Aharon (Haifa, Israël) ; A. Albanese (Lausanne, Suisse) ; A. Balogh (Budapest, Hongrie) ; E. Brunt (Groningen, Pays-Bas) ; N. Canal (Segrate, Italie) ; G. Caruso (Naples, Italie) ; P. Gras (Edegem, Belgique) ; J. Czopf (Pecs, Hongrie) ; G. Dibo (Szeged, Hongrie) ; K. Ditzler (Bad Kronzingen, Allemagne) ; E. Ebrahuel (Berlin, Allemagne) ; A. Fazekas (Budapest, Hongrie) ; G. Fardon (Paris, France) ; E. Ferrari (Bari, Italie) ; D. Fuell (SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Harlow, Royaume-Uni) ; R. Gil (Poitiers, France) ; D. Gardiner (SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Harlow, Royaume-Uni) ; S. Honigman (Haifa, Israël) ; J. Keens (SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Harlow, UK) ; B. Kies (Cape Town, Afrique du Sud) ; A. Korczyn (Tel-Aviv, Israël) ; J. Larsen (Stavanger, Norvège) ; P. Maire (Aarau, Suisse) ; A. Mesec (Ljubljana, Slovénie) ; C. Meyer (Bâle, Suisse) ; A. Muratorio (Pise, Italie) ; Z. Nagy (Budapest, Hongrie) ; J. Nuessner (Aachen, Allemagne) ; F. Piccoli (Palerme, Italie) ; W. Poewe (Innsbruck, Autriche) ; E. Ringelstein (Munster, Allemagne) ; S. Puggieri (Rome, Italie) ; I. Sagi (Miskolc, Hongrie) ; E. Schumacher (Aachen, Allemagne) ; J. Szanto (Zalaegerszeg, Hongrie) ; M. Tarczy (Budapest, Hongrie) ; H. Teräväinen (Helsingfors, Finlande) ; J.E. Vanderheyden (Montignies-le-Tilleul, Belgique) ; S. Vilming (Oslo, Norvège) ; J. Warner (SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Harlow, Royaume-Uni) ; R. Weiser (Swansea, Royaume-Uni).

Références bibliographiques

- Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1997 ; 49 : 393-399.
- Shannon KM, Bennett JP, Friedman JH, for the Pramipexole Study Group. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1997 ; 49 : 724-728.

- Rinne UK. Early combination of bromocriptine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease : a 5-year follow-up. *Neurology* 1987 ; 37 : 826-828.
- Rinne UK. Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology* 1989 ; 39 : 336-339.
- Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, et al. The Sydney multicentric study of Parkinson's disease : a randomised, prospective five years study comparing low dose bromocriptine with low dose L-dopa-carbidopa. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 1994 ; 57 : 903-910.
- Wolters EC, Tissingh G, Bergmans PLM, Kuiper MA. Dopamine agonists in Parkinson's disease. *Neurology* 1995 ; 45 (Suppl 3) : S28-S34.
- Rascol O, Brooks DJ, Brunt ER, et al. Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease : a 6-month interim report of a 5-years L-dopa-controlled study. *Mov Disord* 1998 ; 13 : 39-45.
- Eden RJ, Costall B, Domeney AM, et al. Preclinical pharmacology of ropinirole (SK&F 101468-A) a novel dopamine D2 agonist. *Pharmacol Biochem Behav* 1991 ; 38 : 147-154.
- Roos RAC, Vredevoogd CB, Van der Velde EA. Response fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1990 ; 40 : 1344-1346.
- Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A. A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease : a five-year follow-up. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ; 57 : 1034-1038.
- Korczyn AD, Brooks DJ, Brunt ER, et al. Ropinirole versus bromocriptine in the treatment of early Parkinson's disease : a 6-month interim report of a 3-year study. *Mov Disord* 1998 ; 13 : 46-51.
- Fahn S, Elton RL, UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In : Fahn S, Marsden CD, Calne DB, et al., eds. Recent developments in Parkinson's disease, vol 2. Florham Park, NJ : Macmillan Healthcare Information, 1987 : 133-163.
- Richards M, Marder K, Cote L, Mayeux R. Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Mov Disord* 1994 ; 9 : 89-91.
- Laroche J. An alternative analysis of motor score in the assessment of Parkinson's disease. In : Douglas J. Ciba Pharmaceuticals, ed. 1995 PSI Conference report, Blackpool, UK. Macclesfield, UK : PSI Statisticians in the Pharmaceutical Industry, 1995 : 52-53.
- Rinne UK, Braco F, Chouza C, et al. Cabergoline in the treatment of early Parkinson's disease : results of the first year of treatment in a double-blind comparison of cabergoline and levodopa. *Neurology* 1997 ; 48 : 363-368.
- UK Bromocriptine Research Group. Bromocriptine in Parkinson's disease : a double-blind study comparing « low-slow » and « high-fast » introductory dosage regimens in de novo patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 ; 52 : 77-82.
- Bergamasco B, Benna P, Scarzella L. Long term bromocriptine treatment of de novo patients with Parkinson's disease. A seven-year follow-up. *Acta Neurol Scand* 1990 ; 81 : 383-387.
- Montastruc JL, Rascol O, Rascol A. A randomised controlled study of bromocriptine versus L-dopa in previously untreated Parkinsonian patients : a 3 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989 ; 52 : 773-775.

6

- Question 1 :** Quel est l'objectif principal de ce travail ?
Le critère de jugement principal est-il correctement établi dans cet essai ?
Quelles remarques pouvez-vous apporter à cet aspect méthodologique de cette étude ?
- Question 2 :** Quelle est la proportion de malades sortis prématurément de l'essai au cours de cette étude ? Quels commentaires faites-vous à ce propos ?
- Question 3 :** Dans une étude randomisée de ce type, il est capital de calculer à priori sa « puissance » statistique.
Quels sont les 2 paramètres principaux dont on doit disposer pour calculer la puissance d'un essai thérapeutique ?
Quel commentaire peut-on faire à propos de l'exemple présent ?
- Question 4 :** Les conclusions des auteurs ne sont pas présentées dans ce document. Au vu des données disponibles, quelles seraient vos propres conclusions quant à l'intérêt clinique du ropinirole par rapport à la bromocriptine en traitement précoce de la maladie de Parkinson ?
- Question 5 :** Les grands principes éthiques relatifs à la recherche médicale vous paraissent-ils respectés dans cette étude ?
Argumenter votre réponse.

L'échelle UPDRS, échelle de référence de l'évaluation de la maladie de Parkinson, est constituée de 4 parties principales :

- ▶ **Partie I** (Evaluation cognitive et psychiatrique)
Score maximal = 24 (score le plus sévère possible)
- ▶ **Partie II** (ADL : Activités de la vie quotidienne dans la semaine précédant la visite et mesurées d'après l'interrogatoire du malade)
Score maximal = 48 (score le plus sévère possible)
- ▶ **Partie III** (Examen moteur évalué par l'investigateur au moment de l'examen)
Score maximal = 108 (score le plus sévère possible)
- ▶ **Partie IV** (Complications du traitement)

CORRECTION

- **Question 1** : elle sera notée sur 3 points
 - 1 point pour la définition des objectifs de l'étude (comparaison de l'efficacité et de l'acceptabilité du ropinirole versus bromocriptine pendant 3 ans chez des parkinsoniens de novo),
 - 1 point pour avoir expliqué que le critère de jugement n'est pas bien défini et qu'en particulier il existe 4 critères d'efficacité non hiérarchisés,
 - 1 point pour dire qu'il est préférable dans tous essais cliniques de ce type de choisir à l'avance 1 critère de jugement principal à priori pour formuler son hypothèse, calculer la taille de l'échantillon et conclure sur les résultats de l'étude.

Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine - 37 Allées Jules Guesde - 31073 TOULOUSE Cedex
Tél. 05.61.14.59.62 - Fax 05.61.25.51.16 - (International : Tél. 33.5.61.14.59.62 - Fax 33.5.61.25.51.16) - E-mail : rascol@cict.fr

Centre d'Investigation Clinique, Hôpital Purpan, Place du Dr. Baylac - 31059 TOULOUSE Cedex
Tél. 05.61.77.91.03 - Fax 05.61.77.91.05 - (International : Tél. 33.5.61.77.91.03 - Fax 33.5.61.77.91.05)

Résumé de l'article :

A noter sur 6 points (longueur d'environ 300 mots)

- **Question 2** : elle sera notée sur 2,5 points
 - 0,5 point pour avoir dit que la proportion de malades sortis prématurément de l'étude était d'environ un tiers (121/335),
 - 1 point pour dire que ce nombre est trop important et qu'il remet en question la représentativité des résultats et la puissance de l'étude, d'autant que l'analyse n'a pas été réalisée en intention traitée,
 - 1 point pour ceux qui auront cependant souligné le fait que la même proportion de malades sont sortis prématurément d'étude dans chaque groupe (0,5 point), mais qu'il y a plus de violation de protocoles sous ropinirole (12,5 %) que sous bromocriptine (5,4 %) (0,5 point).

- **Question 3** : elle sera notée sur 3 points

En fait, lorsque je l'ai posée, j'avais dans l'idée que les étudiants expliquent qu'il fallait pour calculer la puissance statistique d'un essai, estimer à l'avance la différence attendue entre les 2 groupes sur le critère de jugement principal et connaître la variance de ce critère de jugement principal. Je me rends compte que la plupart des étudiants ont compris cette question comme leur demandant de définir ce qu'étaient les risques de 1^{ère} et 2^{ème} espèce (risque α et risque β). Je vous propose donc de noter de la façon suivante :

 - 0,5 point pour ceux qui auront mentionné qu'il était important pour calculer la puissance de l'essai, d'estimer à l'avance la différence attendue entre les deux groupes sur le critère de jugement principal,
 - 0,5 point pour ceux qui auront dit qu'il fallait en outre connaître la variance du critère de jugement principal,
 - 0,5 point pour ceux qui auront expliqué ce qu'était le risque α ,
 - 0,5 point pour ceux qui auront expliqué ce qu'était le risque β ,
 - 1 point pour ceux qui auront dit que dans cet article, on ne fait état à aucun moment de la puissance de l'étude et de son calcul à priori en l'absence de critère de jugement principal.

- **Question 4** : elle sera notée sur 2,5 points
 - 0,5 point pour ceux qui auront dit que cette étude comporte un certain nombre de problèmes méthodologiques (en particulier, l'absence de critères de jugement principal, le nombre important de sorties prématurées d'étude),
 - 0,5 point pour ceux qui auront dit que la différence d'effet sur l'UPDRS est modeste (1,5 point pour un score maximal possible de 48 points), ce qui pose la question de la pertinence clinique de cette différence,
 - 0,5 point pour ceux qui auront dit qu'il y a eu plus de nausées dans le groupe ropinirole que dans le groupe bromocriptine,
 - 1 point pour ceux qui concluront donc que cette étude ne permet pas de conclure en faveur de l'efficacité de ropinirole par rapport au médicament de référence, la bromocriptine.

- **Question 5** : elle sera notée sur 3 points