

Actualités à propos de la recherche sur la maladie de Huntington. Expliqué simplement. Écrit par des scientifiques. Pour la communauté mondiale HD.

Prana annonce les résultats de l'essai Reach2HD du PBT2 dans la maladie de Huntington



Les résultats d'un essai clinique du médicament PBT2 pour HD sont présentés. Les affirmations sont-elles justifiées ?

Par Dr Jeff Carroll le 25 février 2014

Edité par Dr Ed Wild; Traduit par Pr Christine Verellen-Dumoulin

Initialement publié le 20 février 2014

Les résultats proviennent de l'étude de Reach2HD dont l'objectif était de tester le médicament expérimental PBT2 dans le stade précoce et modéré de la maladie de Huntington (HD). Le médicament semble sans danger et bien toléré aux doses testées mais nous avons de grandes réserves sur la façon dont les résultats ont été rapportés.

Qu'est ce que le PBT2?

Une firme australienne de développement de médicament, Prana Biotechnology, travaille actuellement au développement d'un médicament appelé **PTB2** destiné à traiter la maladie de Huntington et dans la maladie d'Alzheimer (AD). Cette firme avait rapporté auparavant que le médicament avait des effets positifs dans des modèles animaux de HD et qu'il était bien toléré quand il était administré à des humains participant à la recherche.

Le médicament agit de manière inhabituelle: il diminue l'interaction entre la protéine **huntingtine** responsable de HD et le métal **cuivre** dans le cerveau. Le cuivre en quantité faible et bien régulée est critique pour le fonctionnement normal des cellules. De fait, le cuivre est important pour la production d'énergie de nos cellules et sans lui, nous aurions de grands problèmes!

Mais dans des maladies comme HD et AD, des métaux comme le cuivre peuvent commencer à acquérir des propriétés aussi dangereuses qu'utiles. Certains scientifiques pensent que ceci peut contribuer à la mort précoce des cellules du cerveau des patients présentant ces affections.

Prana a testé PBT2 dans des modèles animaux de HD chez la souris et le ver et a trouvé des améliorations de certains signes de la maladie chez ces animaux.

Qu'est ce que Reach2HD ?

The logo for Reach2HD features a stylized blue figure with arms raised, reaching towards three yellow stars. Below the figure, the text 'Reach2HD' is written in a large, bold, blue font, with 'A Huntington Disease Research Trial' in a smaller font underneath.

L'étude Reach2HD a comme sponsor Prana Biotechnology et elle est dirigée par le Groupe d'étude Huntington dans des sites aux Etats-Unis et en Australie.
Crédits graphiques: Huntington Study Group

Etant donné les résultats favorables au labo avec les modèles animaux de maladie de Huntington, Prana Biotechnology a décidé de tester PBT2 chez des gens avec HD. Elle a collaboré avec des centres cliniques sous la direction du Groupe d'étude Huntington aux Etats - Unis et en Australie pour réaliser un essai qu'elle a appelé **Reach2HD**.

L'essai Reach2HD a enrôlé 109 patients atteints de maladie de Huntington à un stade précoce ou modéré pour une durée d'environ 6 mois. Pendant cette période, ils étaient répartis au hasard dans un de ces 3 groupes: dose faible de PBT2, dose plus élevée et un groupe 'placebo', qui recevait de simples pilules ne contenant pas de médicament. Ni les patients, ni les chercheurs conduisant l'étude ne savaient qui recevait le principe actif et qui se trouvait dans le groupe placebo.

Ce type d'essai - nommé par les chercheurs un essai ** randomisé, en double aveugle, avec contrôle placebo ** - est le gold standard pour tester des nouveaux médicaments. A deux moments - 3 et 6 mois - tous les participants ont subi une batterie de test, incluant un scanner cérébral et une prise de sang.

L'annonce de Prana

Dans un communiqué de presse, Prana a annoncé ce qui apparaît comme des résultats très impressionnants de l'étude. Elle affirme que PBT2 était " sans danger et bien toléré ", " atteignait son but primaire ", produisait un " bénéfice significatif sur les facultés cognitives " et que les modifications du scanner cérébral " suggéraient un effet bénéfique ".

Cela paraît extraordinaire... presque trop beau pour être vrai, en fait .

Tout d'abord, souvenons nous que ces affirmations sont faites dans un communiqué de presse et non dans une publication scientifique avec comité de lecture . Ceci signifie que les affirmations de la firme n'ont pas fait l'objet du niveau d'analyse nécessaire à l'acceptation par la communauté scientifique .

Examinons ensuite ce que chacune de ces affirmations signifie en pratique. En premier lieu, il est nécessaire d'en savoir un peu plus sur les essais cliniques.

Une essai de Phase 2

Des agences de régulation du médicament comme la FDA ont besoin de différentes sortes d'évidence en faveur d'une nouvelle thérapie avant de l'approuver pour les patients. D'abord, il faut s'assurer que le médicament est habituellement **sans danger** chez les gens en ayant été testé au préalable dans des modèles animaux. Ceci est défini dans ce qui est appelé une étude de **phase 1**, dans laquelle un petit nombre de volontaires prend des doses du médicament sous supervision étroite pour s'assurer qu'il n'existe pas d'effets secondaires inattendus.

Dès que nous avons établi que le médicament n'est pas hautement toxique, nous sommes intéressés à savoir si le médicament est sans danger pour les patients et qu'il est efficace. Les études nommées ainsi de " phase 2 " sont réalisées afin de confirmer que le médicament est sûr - qu'il n'aggrave pas la maladie par exemple. Elles ont aussi pour but d'avoir une idée de

l'efficacité du médicament.

Finalement, un médicament qui a franchi la phase 2 avec succès peut être testé sur un plus grand groupe de patients pour confirmer les effets bénéfiques vus dans la cohorte plus petite de phase 2. Ces études de **phase 3** sont habituellement la base pour une demande d'approbation et de vente du médicament aux patients.

Reach2HD était un essai de **phase 2** -prévu pour établir l'innocuité du médicament et pour avoir une première idée de certains bénéfices. C'est pourquoi l'affirmation de Prana que PTB2 " a atteint son objectif primaire " signifie simplement que le médicament a été sans danger et bien toléré.

Pourquoi avons nous besoin d'objectifs ?

Tester si un médicament est "efficace" ou non peut être un défi. Dans la maladie de Huntington, beaucoup de choses vont mal. Les patients peuvent souffrir de problèmes de mouvements, de problèmes de pensées et de mémoire, de dépression, d'apathie, de diminution du volume cérébral et de toute une série de difficultés dans les activités de la vie quotidienne. Lequel de ces symptômes devrions nous cibler si nous souhaitons combattre HD ?

Pour rendre les choses plus compliquées, il existe souvent des douzaines de façons différentes de mesurer un fait particulier. Par exemple, il existe de nombreuses manières de mesurer les aptitudes cognitives ou la "cognition" dans HD. Quelle mesure devrait être celle que nous utilisons pour décider si le médicament fonctionne ?

Les buts qu'un médicament doit atteindre dans un essai sont appelés **objectifs**. Une chose très importante pour les études de phase 2 et 3 est que les objectifs doivent être établis au préalable. Les buts ne doivent pas changer après que l'essai ait commencé. Sinon, personne ne pourra accepter que l'essai ait été un succès.

Reach2HD avait la **sécurité et tolérance** comme **objectif primaire**. Et en effet, le médicament n'a pas causé trop d'effets secondaires et peu de personnes ont arrêté de le prendre.

Un patient qui avait pris la dose plus forte a subi une **aggravation** de ses symptômes HD à l'arrêt de l'étude. Bien que cela soit survenu après que le patient ait arrêté le médicament, les investigateurs ont décidé que l'effet était dû au PBT2, ce qui soulève une réserve importante pour des études ultérieures.

Mais globalement, les informations concernant la sécurité et la tolérance sont bonnes pour le PTB2.

Objectifs secondaires

Dans un essai clinique de phase 2, beaucoup de choses différentes seront mesurées pour donner une image étendue sur les aspects de la maladie modifiés par le médicament. Les mesures que les concepteurs de l'essai pensent importantes sont appelées **objectifs secondaires**. A nouveau, ceux-ci sont établis à l'avance pour éviter une confusion ultérieure.

Reach2HD avait **sept** objectifs secondaires: la cognition;le fonctionnement moteur;la capacité fonctionnelle;le comportement;l'évaluation globale (si les gens se sentent mieux globalement);les tests sanguins et urinaires ;et les scanners cérébraux.

De plus,chacun de ces objectifs était étayé par beaucoup de tests individuels différents.Par exemple ,les objectifs cognitifs comprenaient **huit tests de capacités intellectuelles différents**.

Ainsi,quand le communiqué de presse crie victoire pour l'objectif de la cognition,vous pourriez penser que les patients traités par le médicament se sont améliorés pour tous les huit tests...ou peut-être pour quatre des huit ?

Malheureusement,ce n'est pas ce qui est arrivé.Il y avait seulement une différence 'significative' pour **un des huit tests**-appelé 'trail making B ou tracer une piste B'. Ceci consiste à relier des lettres et des chiffres avec un crayon contre la montre. Aucun des autre tests n'était meilleur chez les volontaires traités.

C'est pourquoi,tandis qu'il peut être techniquement correct pour Prana de dire qu'un objectif cognitif a été atteint,des esprits plus froids voudront regarder derrière le titre vedette et considérer les **sept tests sans améliorations** .

Comparaisons multiples

Les êtres humains sont optimistes par nature - et les membres de la famille HD recherchent éperdument les bonnes nouvelles. Mais on désapprouve généralement dans la communauté scientifique de rapporter seulement les résultats positifs ou de leur donner une place prépondérante non justifiée. C'est à cause de ce que nous appelons le **problème des comparaisons multiples**

Pour comprendre ceci ,pensez au jeu de pile ou face. Si vous lancez une pièce de monnaie 10 fois et obtenez 10 fois face,vous vous demanderez si la pièce est normale ! Mais ,si vous lancez une pièce un million de fois,vous vous attendrez à obtenir une série de 10 faces en suivant, plusieurs fois,quelque part dans le million de coups .

Dit simplement : plus vous testez de choses , plus on risque d'obtenir des résultats positifs uniquement par hasard. C'est pourquoi ,nous sommes sceptiques vis à vis du seul test cognitif qui s'est amélioré parmi les huit testés.

Dans l'étude Reach2HD,les investigateurs ont ratissé large - mesurant 7 différentes catégories de problèmes HD,chacun mesuré par de multiples tests différents,mesurant finalement des douzaines de choses différentes dans les 3 groupes de patients.

En réalité,pratiquement aucun des tests pour les objectifs secondaires n'a été amélioré par le médicament.



Plus on testera de choses,plus on montrera des résultats positifs

A partir des données limitées communiquées jusqu'à présent par Prana, il n'est pas facile de savoir comment ils ont géré le problème des comparaisons multiples. Souvenez-vous, jusqu'à présent nous disposons seulement d'un communiqué de presse : les résultats complets n'ont pas été revus par des pairs ni publiés.

, simplement par hasard. C'est pourquoi nous sommes sceptiques sur l'unique test cognitif qui s'est amélioré parmi les huit testés.

Il existe des techniques mathématiques bien établies pour venir à bout de ce problème mais elles ne sont pas toujours correctement utilisées et on ne sait pas exactement comment Prana a géré ce problème dans son analyse de l'essai clinique. Le communiqué de presse ne le dit pas - **mais c'est un point vraiment important**



Et à propos de l'amélioration fonctionnelle ?

Le communiqué de presse de Prana prétend que PBT2 a été "associé à un signal favorable dans la capacité fonctionnelle." C'est sûrement une bonne nouvelle ?

Les médecins utilisent le terme 'fonctionnement' pour faire allusion à comment les gens se conduisent dans leur vie quotidienne. Des choses comme travailler, faire le ménage, gérer les finances etc. C'est différent du test cognitif déjà mentionné. La maladie de Huntington provoque un déclin régulier du fonctionnement et il y a un certain nombre d'évaluations bien établies qui permettent de le traduire en chiffre et de le comparer au sein des groupes.

Reach2HD a utilisé deux mesures différentes du fonctionnement ainsi que deux mesures du bien-être 'global' qui sont reliés étroitement au fonctionnement.

Quel était donc ce "signal favorable pour la capacité fonctionnelle" ?

Ce qui a été vu effectivement est une petite différence dans un score - la **capacité fonctionnelle totale** - chez les patients ayant reçu la dose plus haute en comparaison des volontaires ayant reçu le placebo.

Les scientifiques utilisent des tests statistiques pour évaluer si une différence comme celle-ci est réelle ou est le fruit du hasard. Si la différence est suffisamment grande, elle réussit le test. Si elle ne l'est pas, elle échoue et les scientifiques ne peuvent pas dire qu'il existe une différence 'significative'.

La différence dans les scores de capacité fonctionnelle dans l'essai Reach2HD sont proches mais **n'ont pas réussi le test statistique**. C'est pourquoi le terme "signal favorable" a été utilisé à la place de "différence significative".

Cette tournure de phrase pourrait être techniquement correcte mais nous ne pensons pas qu'elle reflète avec précision les résultats aux patients et aux familles HD.

De plus,l'autre score fonctionnel et les deux scores reflétant le bien-être global , **n'étaient pas différents entre les groupes.**

On pourrait plaider que la chose responsable à faire ici,étant donné la recherche éperdue des familles HD pour de bonnes nouvelles,serait de dire "globalement,on n'observe pas d'amélioration fonctionnelle".

Au lieu de cela, Prana a choisi de claironner les résultats à la limite du positif tout en cachant les négatifs.

Mais les scanners cérébraux !

La dernière affirmation que nous voulons examiner est que PTB2"diminue l'atrophie du tissu cérébral dans les zones touchées par la maladie de Huntington".

Quelques volontaires Reach2HD ont eu deux scanners cérébraux pour mesurer la réduction du cerveau ou 'atrophie' qui survient chez les patients HD. Une diminution de l'atrophie semble fantastique ! Mais qu'est- ce qui a été vraiment montré?

Croyez le ou non,les résultats concernant l'atrophie décrits dans le communiqué de presse sont basés uniquement sur les scans du cerveau de **deux patients de chaque groupe !**

Nous sommes franchement étonnés que cette analyse ait été faite sur un si petit nombre de volontaires. Et nous sommes encore plus étonnés que Prana ait choisi de rapporter ceci comme un résultat positif de l'étude .

Seulement deux personnes dans chaque groupe : **on est loin de considérer ceci comme un nombre suffisant** pour pouvoir même commencer à comprendre ce qui se passe avec l'atrophie. Ceci nécessite typiquement des douzaines de volontaires pour être capable de **détecter** une réduction du volume cérébral due à HD sur une période de 6 mois et a fortiori de mesurer une faible différence induite par un médicament.

L'affirmation que l'atrophie cérébrale a diminué grâce à PBT2 est **clairement non validée par les données décrites**. Nous devons attendre une analyse de l'entièreté des données avant de voir si cette affirmation est vraiment correcte.

Cette affirmation audacieuse est un autre motif pour lequel nous évaluons le communiqué de presse avec scepticisme et une certaine déception.

Message à retenir et prochaines étapes

Nous pensons que deux conclusions peuvent être tirées en toute sécurité du communiqué de presse sur Reach2HD.

Premièrement,le médicament est suffisamment sécuritaire pour procéder à des essais plus grands.

Deuxièmement,les affirmations de bénéfices cognitifs,fonctionnels et d'imagerie ne sont pas étayés par suffisamment d'évidence pour leur faire vraiment confiance.

Nous partageons l'enthousiasme de chacun pour des médicaments au bénéfice des patients HD. Votre humble auteur, par exemple, est un chercheur HD et un volontaire pour participer aux études car il est lui-même porteur de la mutation HD.

Soyons clairs: nous **ne disons pas** que le communiqué de presse Reach2HD contient des mensonges. Mais, à notre avis, il contient des affirmations qui surestiment les aspects positifs des résultats de l'essai, qui minimisent les aspects négatifs et qui peuvent probablement susciter de faux espoirs dans les familles HD.

Nous sommes tous pleins d'espoir mais nous devons avoir un optimisme prudent plutôt qu'un emballement et faux espoir.

Nous souhaitons aussi voir un essai plus grand de phase 3 du PBT2. Mais d'abord, nous demandons à Prana et au Groupe d'étude Huntington de soumettre les résultats de l'essai à l'attention scientifique appropriée d'une revue scientifique avec comité de lecture afin que les chercheurs et les familles HD puissent voir et évaluer l'ensemble des données.

Entretemps, nous recommandons aux lecteurs de HDBuzz de se former à lire les futurs communiqués de presse avec notre Ten Golden Rules for Reading a Scientific News Story.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt Pour plus d'informations sur notre politique d'information voir notre FAQ ...

Glossaire

Essai clinique Expériences très soigneusement planifiées, conçues pour répondre à des questions spécifiques sur la façon dont un médicament affecte les êtres humains.

efficacité Une mesure pour savoir si un traitement fonctionne ou pas

Placebo Un placebo est un médicament factice ne contenant pas d'ingrédients actifs. L'effet placebo est un effet psychologique poussant les gens à se sentir mieux, même s'ils prennent une pilule qui ne fonctionne pas.

cohorte un groupe de participants dans une étude de recherche clinique

© HDBuzz 2011-2017. Le contenu de HDBuzz est libre d'être partagé, sous la licence Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz n'est pas une source de conseils médicaux. Pour plus d'informations, visitez le site web [site_address hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Cré le 3 juillet 2017 — Téléchargé à partir de <https://fr.hdbuzz.net/158>