

Etude contrôlée, en double aveugle, en
groupe parallèle, de l'efficacité et de la
tolérance de la mémantine (20 mg) versus
placebo chez des patients présentant une
variante comportementale de démence
frontotemporale

Martine Vercelletto (Nantes) & Lucette Lacomblez (Paris)



Study supported by:

- Regional Research Grant (2004 Pays de Loire, France)
n . 20-6; Promoter: Nantes University Hospital.
- Research grant: H Lundbeck S/A



The trial is registered with [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov):
number NCT 00200538.

Étude nationale multicentrique

Martine Vercelletto, Claire
Boutoleau-Bretonnière,
Christelle Volteau (**Nantes**)

Dix centres du réseau national DFT ont participé
au recrutement entre octobre 2005 et juin 2007

Michèle Puel (**Toulouse**)

Sophie Auriacombe (**Bordeaux**)

Marie Sarazin (**Paris**)

Bernard Michel (**Marseille**)

Philippe Couratier (**Limoges**)

Catherine Thomas Anterion
(**Saint Etienne**)

Patrice Verpillat (**Paris**)

Audrey Gabelle (**Montpellier**)

Véronique Gollfier (**Rennes**)

Lucette Lacomblez (**Paris**)



L' étude a été approuvée par le CCP (Nantes)

BACKGROUND

- ▣ Alorsque les recherches thérapeutiques sont en plein essor dans la maladie d' Alzheimer , il n' existe pas de prise en charge codifiée dans la bv-DFT la plus fréquente des démences du sujet jeune (moyenne d' âge 58 ans)
- ▣ Cette démence est beaucoup plus rare que la MA (5000 cas en France ≠ 900 000 en 2009)
- ▣ Des déficits en neurotransmetteurs ont été identifiés, en particulier sérotoninergique, à la base de traitements par les IRSS (2 études DAPC, metaanalyse de Huey)

BACKGROUND

- ▣ Les récepteurs NMDA et AMPA sont diminués dans le cortex frontal et temporal des DFT (Procter et al 1999)
- ▣ Ainsi la mémantine antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA pourrait avoir un effet antiexcitotoxique
- ▣ **Ainsi nous avons émis l' hypothèse que la mémantine pourrait améliorer le comportement et la cognition de la bv-DFT**

BUT de l'étude

Evaluer l'efficacité et tolérance de la mémantine
(20 mg par jour) pendant 12 mois
chez des patients atteints de forme modérée de bv-DFT



Critères d'inclusion

- Patients présentant une Vf-DFT avec les 5 critères principaux de Neary évoluant depuis au moins 1 an.
- Echelle de dysfonctionnement frontal de Lebert et Pasquier ≥ 3
- Score MMSE ≥ 19
- Hommes ou femmes âgés de 45 à 75 ans
- Présence d'un aidant
- Signature du consentement éclairé
- Traitement psychotrope absent ou stable depuis 3 mois

Critères d'exclusion

- Variante temporelle (vt) de DFT (démence sémantique ou aphasie progressive non fluente)
- Association à une atteinte du motoneurone
- Patient traité par inhibiteur de l'acétylcholinestérase

Critères de jugement

Critère de jugement principal	CIBIC-Plus
Critères de jugement secondaires	NPI FBI échelle de Mattis MMSE DAD ZBI

CIBIC-plus

- ▣ Justification du choix de cette échelle
- ▣ Entretien semi structuré (patient / aidant) évaluant plusieurs domaines tels que le comportement, la cognition, les adl, l' état mental, réalisée par un évaluateur indépendant
- ▣ CIBIS (sévérité) de 0 à 7
- ▣ Puis on évalue le changement par rapport à l' état de base : 4 pas de changement, 0, 1, 2, 3 amélioration, 5, 6, 7 aggravation .

Hypothèses statistiques pour le calcul du nombre de cas sur la CIBIC-Plus

CIBIC Plus	Maladie d' Alzheimer Reisberg et al (2003)	DFT aucune étude PHRC 2004
	Le score CIBIC -Plus était diminué de $4,4 \pm 1,12$ dans le groupe mémantine versus $4,8 \pm 1,09$ à la 28ième semaine dans le groupe placebo (soit une différence de 0,4).	Nous avons envisagés de se baser sur une différence de 0,65 à la CIBIC entre les 2 groupes ce qui conduirait, pour un risque α fixé à 5 % en situation bilatérale et une puissance de 80 % à inclure 45 patients par groupe
Nombre de cas	126 par groupe	45 par groupe ??, non réalisable
Score MMSE / 30	moyenne 7, 9	Inclusion > 19 (moyenne 25)

Schéma de l' étude

- Faire une étude nationale pilote avec 64 cas
- Évaluation tous les 3 mois pendant 12 mois
- Évaluer la tolérance clinique (examen, signes vitaux, recueil des événements indésirables) et biologique (NFS, créatinine, asat, alat)
,sélection, 3 et 12 mois

RESULTATS

Trial profile

52 patients were randomized

- 1 did not meet criteria
- 1 withdrew consent
- 1 Was lost of follow up

Intent to treat analysis : n=49

23 allocated to memantine

26 allocated to placebo

1 semantic dementia

n=22

n=26

- 2 patients died
Stroke, suicide
- 1 withdrawn by
decision of investigator

- 3 **withdrawn**
2 by decision of
investigator and
1 For severe pathology

n=19

End of the study (at 12 months)

n= 23

Caractéristiques de la population en ITT à baseline (49 cas)

	memantine (n=23)	placebo (n=26)	total (n=49)
Age * (années)	64.4 (49.4 ; 74.6)	66.6 (49.1 ; 78.6)	65.6 (49.1 ; 78.6)
Hommes **	15 (65.2)	16 (61.5)	30 (62.5)
années d' étude *	9.6 (4 . 2)	8.1 (4 ;15)	8.8 (4 ; 15)
Durée des symptômes (années)*	4.3 (2.8)	4.7 (0.5; 16)	4.5 (0.5; 16)
Score MMSE *	25.3 (19; 30)	24.5 (19; 29)	25.0 (19; 30)
BREF*	11.6 (3.8)	11.4 (4; 17)	11.6 (4; 18)

* mean ; range(test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney)

** Variables qualitatives : effectif (pourcentage)

Les deux groupes sont identiques sur le plan de l' âge, du niveau cognitif

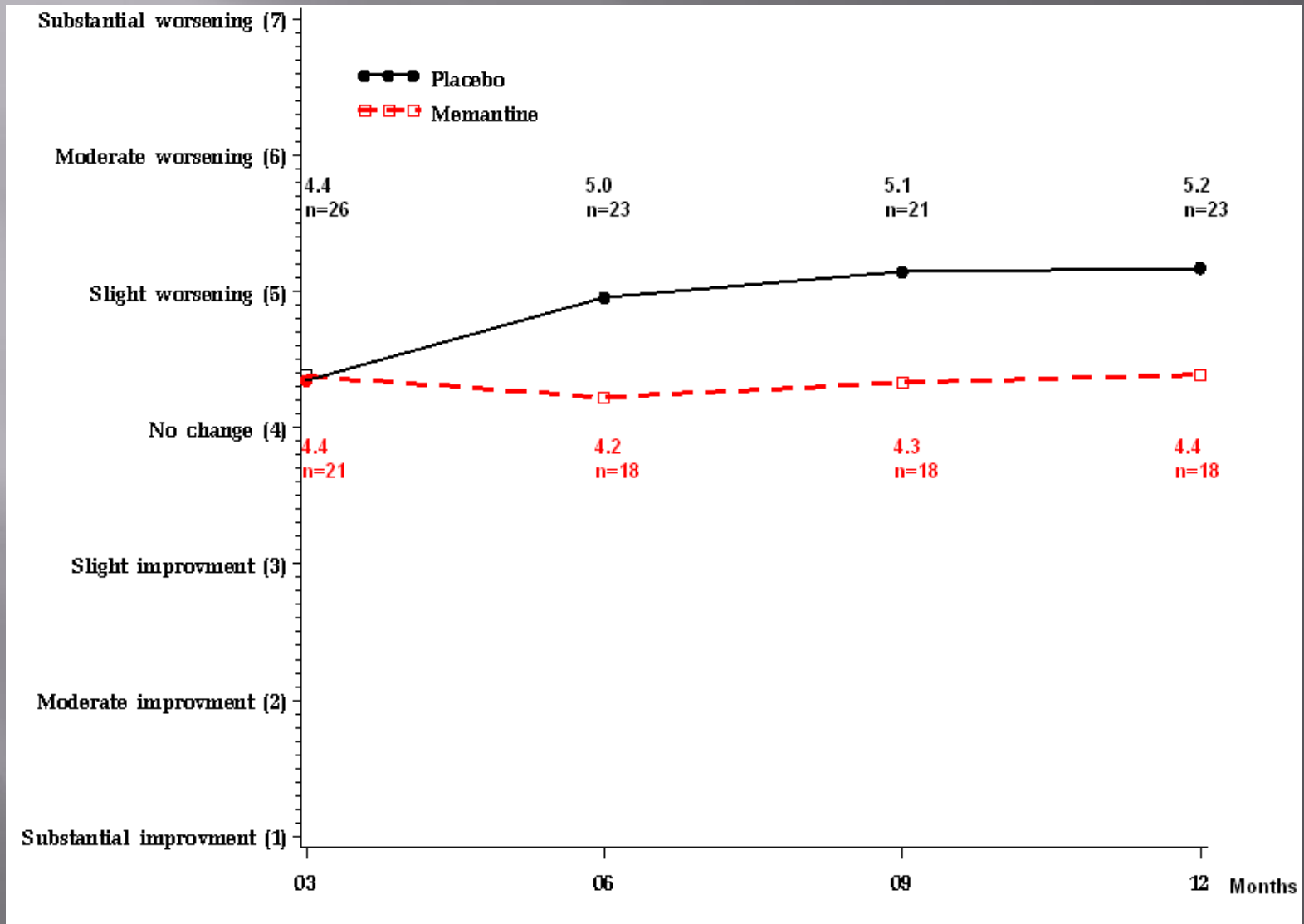
Résultats sur la CIBIC-Plus

	Mémantine n=23	Placebo n=26	Difference (IC 95 %) M/P	P-value
n	18	23		
Sans imputation des valeurs manquantes			-0.8 [-1.8;0.2]	0.1098
Moyenne	4.4 (1.7)	5.2 (1.6)		
médiane	5 (3;5)	6 (4;6)		
n	23	26		
Avec imputation de la valeur la pire	5.0 (1.8) 5 (3;7)	5.4(1.6) 6 (5;7)	-0.43 [-1.40;0.55]	0.4458
n	23	26		
Avec imputation de la moyenne du groupe placebo	4.6 (1.5) 5 (3;5)	5.2 (1.6) 6 (4;6)	-0.61[-1.46;0.15]	0.1173
n	22	26		
LOCF			-0.77[-1.67;0.14]	0.0724
Moyenne	4.5 (1.5)	5.3 (1.6)		
Médiane	5 (3;5)	6 (4;6)		

Qualitative analysis of the Cibic

	Memantine n=23	Placebo n= 26	p-value
Improved	6 (33.3)	3 (13)	0.1428
Stable	2 (11.1)	3 (13)	
Worsened	10 (55.6)	17 (73.9)	

Graphic presentation of the Cibic



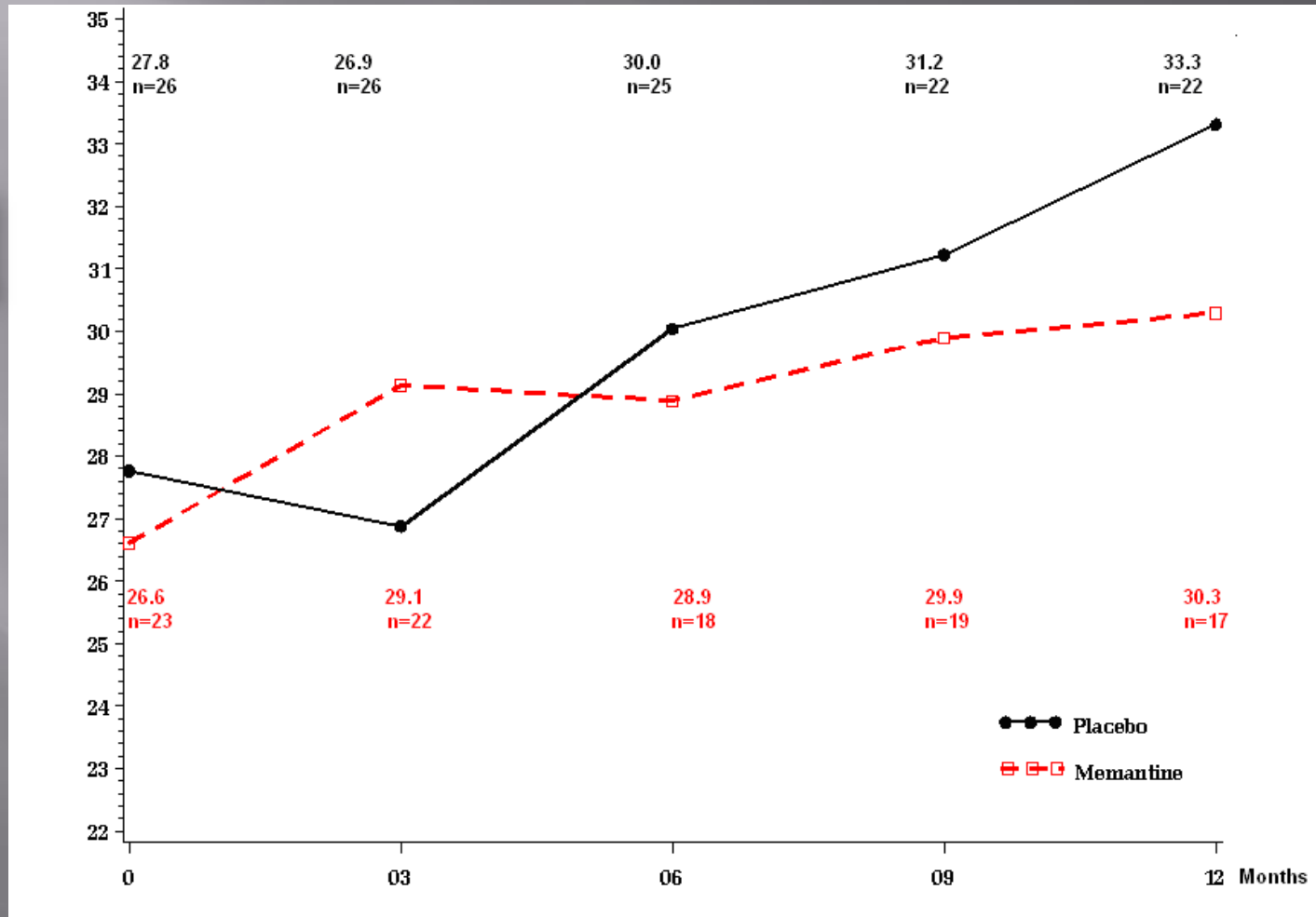
Pas de différence statistiquement significative sur les critères secondaires Mais tendance à la stabilisation dans le groupe mémantine

	Memantine (n=23)		Placebo (n=26)		p-value #
	Baseline	Difference at M 12	Baseline	Difference at M 12	
MMSE /30*	25.6 (19; 30) 26(n=23)	-3.2 (-19; 6) - 2(n=19)	24.5 (19; 29) 24 (n=26)	-5.0 (-17; 3) -4 (n=22)	0.2719
MDRS /144*	115.0 (77; 144) 121(n=22)	-8.2 (-51; 13) - 0.5 (n=16)	113.5 (50; 143) 114 (n=26)	-14.5 (-79; 49) - 4.5(n=22)	0.3965
NPI /144*	27.7 (8; 48) 26(n=23)	1.9 (-18; 39) 3(n=17)	31.1 (3; 93) 25.5(n=26)	7.4 (-17; 36) 8(n=22)	0.2098
FBI /72*	26.6 (11; 41) 26.5(n=23)	3.7 (-14; 15) 4(n=17)	27.8 (2; 52) 27.5(n=26)	8.3 (-7; 27) 5.5(n=22)	0.1236
ZBI /88 *	42 (11; 73) 45(n=22)	6.1 (-20; 25) 6.5(n=16)	34.6 (5; 75) 34.5(n=26)	11.5 (-18; 50) 14(n=23)	0.3444
DAD (% YES)**	65.7 (20; 97.4) 67.1(n=23)	-7.4 (-47.7; 24.2) - 7.4(n=17)	58.3 (2.6; 100) 64.1(n=26)	-19.5 (-61.3; 33.3) - 18.3 (n=22)	0.1029

* mean (min-max) median ** no. of patients (%) # Wilcoxon-Mann-Whitney tests

Evolution of FBI between M3 and M12

$p=0.417$



Evénements indésirables graves

Memantine n=23	Placebo n= 26
n=6 (26 %)	n= 8 (31 %)
Agitation psychomotrice *	Insuffisance rénale aigue *
Suicide*	aggravation des troubles du comportement
AVC responsable d' un décès*	embolie pulmonaire
institutionnalisation	Erythrodermie*
malaise vagal	perte de connaissance
Embolie pulmonaire	Urticaire *
	pneumopathie
	Adénocarcinome cutané

***Sorties d' étude pour SAE 3 PAR GROUPE**

Études avec la memantine en ouvert dans la bv-DFT

	bvDFT	Dose mg	Durée (mois)	Résultats
Sharre et al 2005	10	20	6	Pas de changement sur ADAS-Cog, sur le NPI total, les ADL et la CDR. Réduction de la déshinibition, bonne tolérance
Swanberg 2007	3	10	3	Amélioration de 7 points au NPI
Diehl-Schmid et al (2008)	9 5tv	20	6	CIBIC-Plus stable chez 4 patients, aggravation légère chez 8 patients et modérée sur un cas . Pas de différence sur NPI et FBI
Boxer (2009)	21	20	6	Amélioration transitoire du NPI

Difficultés méthodologiques

- Hétérogénéité des DLFT (biochimique: 60 % de formes tau - et 40% de tau +, neuropathologique et génétique)
- Choix des instruments d' évaluation et des critères de jugement (équivalent de l' ADAS-Cog ?? CDR-DFT ..NPI,FBI)
- Évolution naturelle mal connue
- Durée des essais thérapeutiques?
- Nombre de cas à inclure ,difficultés de recrutement des maladies rares
- Différencier les vt des bv?
- Spécificité des critères de Neary : **56 % ont 5 critères lors de la première consultation (MMSE 24)** ? *Piguet et al 2009*

Conclusion

- Première étude en DACP avec la mémantine dans la bv-DFT avec un nombre de cas important (49 en ITT) suivis pendant 12 mois
- Tendence à la stabilisation dans le groupe mémantine sur la CIBIC-Plus et sur le score FBI
- La mémantine est bien tolérée
- Étude internationale pourrait être envisagée au vue des difficultés de recrutement
- Des recherches sur de nouveaux traitements dans cette maladie, très pénible pour l' aidant, doivent être développés .