

Résumé du rapport final

RRF
280806

| | | |
|------|---|---------------------------------------|
| 1 | Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Nice | |
| 2 | Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Mantadix | |
| 3 | Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Amantadine | |
| 4 | Titre complet de la recherche : ACTIONS DE L' AMANTADINE SUR LE LANGAGE ET LA COMMUNICATION DES PATIENTS APHASIQUES CHRONIQUES POST AVC | |
| 5 | Investigateur(s) ¹ : Pr Marcel CHATEL, Dr Hélène MAHAGNE - Dr Sylvain LACHAUD | |
| 6 | Lieux de recherche et centres ² :6 | |
| 7 | Publications ³ : NA | |
| 8 | Durée de la recherche : | 9. Phase d'expérimentation clinique : |
| 8.1 | - date de la première inclusion : 09/11/2009 | |
| 8.2 | - date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 01/03/2013 | |
| 10 | Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : Objectif principal: Confirmer par « test pharmacologique », utilisant l'agoniste dopaminergique Amantadine, la possibilité d'améliorer significativement la fluence verbale et la communication de patients présentant une aphasie « non fluente », au stade chronique de rééducation orthophonique « stabilisée » (>6mois). Objectif secondaire: Identifier les composantes extralinguistiques influencées par le traitement médicamenteux : motricité, dextérité. | |
| 11 | Méthodologie de la recherche ⁴ : Essai croisé randomisé en double aveugle comparant l'efficacité de l'Amantadine à celle du placebo sur la fluence verbale des patients aphasiques chroniques | |
| 12 | Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche : | |
| 12.1 | - nombre de personnes prévues : 60 | |
| 12.2 | - nombre de personnes analysées : 50 | |
| 13 | Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : patients aphasiques chroniques post AVC. Critères d'inclusion: existence d'un handicap précédant l'AVC (par exemple RANKIN > 3); sans déficit cognitif connu avant l'AVC; ayant présenté un AVC, dans le territoire de l'artère sylvienne (territoire antérieur ou territoire profond, ou les deux); présentant une aphasie « non fluente » au décours de l'AVC datant de plus de six mois conservant des troubles dominants de l'initiative du langage oral malgré la rééducation orthophonique. Critères de non-inclusions: patients ayant une altération aux tests cognitifs n'impliquant pas le langage; ayant présenté plusieurs AVC et/ou ayant sur un examen d'imagerie des lésions importantes de la substance blanche ou des séquelles d'AVC antérieurs cliniquement silencieux; ayant des traitements médicaux contre-indiquant l'Amantadine (neuroleptique antiémétiques); ayant une hypersensibilité connue aux médicaments de la classe de l'Adamantine ou à l'un des constituants; épilepsie non contrôlée par le traitement, d'états confusionnels, d'hallucinations, ou un état psychonévrotique grave non contrôlé par traitement. | |
| 14 | Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) ⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Mantadix, 100 mg, voie orale. N° de lots: CNEP749; DOFQ850; EPGR961 (façonnés par Eurofins) | |
| 15 | Durée du traitement ⁶ : 3 jours Amantadine, 4 jours de wash out et 3 jours Placebo | |
| 16 | Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros | |

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

| | de lots), le cas échéant : | | | | | | | | |
|--|--|----------------|-------------------|----------------|---------|--|-----------|------------|------|
| 17 | Critère(s) d'évaluation : | | | | | | | | |
| 17.1 | - d'efficacité : le nombre de mots corrects énoncés par le patient lors du test de fluence verbale. | | | | | | | | |
| 17.2 | L'efficacité thérapeutique sera mesurée sur les deux composantes lexicale et sémantique | | | | | | | | |
| 17.3 | - de sécurité : NA - autre(s) : | | | | | | | | |
| 18 | Analyses statistiques : <u>Généralités :</u> En ce qui concerne un des deux critères principaux, la fluence sémantique, un problème a été soulevé. En effet, afin d'éviter un effet d'apprentissage les investigateurs ont décidé de faire passer un thème différent à chaque visite. Pour chaque thème le nombre de mots corrects est calculé avec le test de Cardebat D and al. Or, ce test comporte seulement trois thèmes (animaux, meubles et fruits) avec leurs normes associées, mais pour faire passer les quatre tests prévus (début/fin de chaque période) les investigateurs ont pris la décision de définir un quatrième thème (légumes). Pour ce dernier thème, aucune norme n'a été trouvée dans la littérature, il a donc été décidé d'y associer la norme des fruits pour effectuer l'analyse. <u>1. Objectif principal</u> Les critères d'évaluation principaux sont la fluence lexicale et sémantique. Ces critères sont évalués par la différence du nombre de mots corrects énoncés en deux minutes en début et fin de chaque période traitement : nombre de mots corrects énoncés en fin de traitement - nombre de mots corrects énoncés en début de traitement. <u>1.1 La Fluence Littérale</u> Pour ce critère, nous avons à notre disposition le nombre de mots corrects énoncés en deux minutes pour la lettre P et la lettre B à chaque visite. L'analyse a donc été effectuée comme énoncée ci-dessus sur la somme des mots corrects énoncés en deux minutes sur ces deux lettres. L'effet du traitement est ici statistiquement non significatif (p=0,71). Dans la phase de prise de l'amantadine il y a eu un gain de 0,7 (± 4,03) mots en moyenne et dans la phase de prise de placebo un gain de 0,34 (±5,63) mots en moyenne. En l'absence d'effet période l'analyse est ici réalisée sur l'ensemble de l'effectif (n=50). Tableau 1 : Fluence Littérale <table border="1"><thead><tr><th></th><th>Amantadine (n=50)</th><th>Placebo (n=50)</th><th>P Value</th></tr></thead><tbody><tr><td>Différence moyenne du nombre de mots corrects (fin période– début période)</td><td>0,7 ±4,03</td><td>0,34 ±5,63</td><td>0,71</td></tr></tbody></table> <u>1.2 La Fluence Sémantique</u> Comme expliqué au chapitre « Généralités », afin d'éviter un potentiel effet d'apprentissage, les investigateurs ont pris la décision de changer de thème à chaque visite. Néanmoins, un problème s'est posé puisque les différents thèmes avaient des normes différentes, ce qui ne permettait pas de les comparer directement. De plus, en ce qui concerne le thème des légumes aucune norme n'a été trouvée dans la littérature. Pour effectuer cette comparaison, en accord avec les investigateurs, une standardisation avec les normes en fonction de l'âge, du sexe et du niveau d'étude a été effectuée de la manière suivante : $\frac{\text{Valeur} - \text{Moyenne de la norme}}{\sqrt{\text{Ecart type de la norme}}}$ Par ailleurs la norme du thème fruits a été appliquée au thème légumes pour standardiser les valeurs obtenues avec ce thème et ainsi réaliser les analyses. Les différents effets d'un cross over ont été recherché et un effet période a été mis en évidence ce qui rend l'interprétation très difficile car un effet période peut être traduit par un réel effet période, ce qui paraît peu probable, ou ici par un effet de mesure ce qui est plus probable dans notre cas malgré la standardisation. | | Amantadine (n=50) | Placebo (n=50) | P Value | Différence moyenne du nombre de mots corrects (fin période– début période) | 0,7 ±4,03 | 0,34 ±5,63 | 0,71 |
| | Amantadine (n=50) | Placebo (n=50) | P Value | | | | | | |
| Différence moyenne du nombre de mots corrects (fin période– début période) | 0,7 ±4,03 | 0,34 ±5,63 | 0,71 | | | | | | |

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.

Nous allons donc analyser chacune des périodes indépendamment (en théorie on se limite à la période 1, les 2 périodes ont été analysées ici à des fins explicatives).

Tableau 2 : Fluence Sémantique

| | Amantadine (n=25) | Placebo (n=25) | P value |
|------------------|------------------------------|---------------------------|----------------|
| Période 1 | 3,17 ±1,88 | 1,92 ±1,64 | 0,02 |
| Période 2 | -0,5 ±1,67 | 0,27 ±1,50 | 0,09 |

Si on examine les résultats, en première période en moyenne il y a un gain de 3,17 mots avec l'amantadine, un gain de 1,92 mots avec le placebo et on obtient un effet du traitement statistiquement significatif. Alors qu'en seconde période, on trouve qu'en moyenne il y a une perte de 0,5 mots avec l'amantadine, un gain de 0,27 mots avec le placebo et un effet du traitement non statistiquement significatif. On a donc deux interprétations différentes, ce qui pourrait évoquer un problème de mesure.

2. Objectifs secondaires

Pour les objectifs secondaires l'analyse a porté sur la différence entre le début et la fin de chaque période traitement et s'est effectuée de manière identique aux critères principaux.

2.1 Evaluation du mouvement

Le mouvement a été évalué à l'aide du Get up and go test si celui-ci était réalisable, 96% (N=48) des patients ont réalisé ce test. S'il n'était pas réalisable, le Timed chair stands devait être préféré et s'il y avait une nouvelle impossibilité le Standing Balance Score (SBS) devait être fait. Un seul patient a réalisé le SBS. En ce qui concerne les deux derniers patients, pour l'un aucun des tests n'était réalisable et pour l'autre nous n'avons que les données de l'inclusion (patient retiré de l'étude par l'orthophoniste). Pour l'analyse, seules les données du Get up and go test ont été utilisées.

Un effet période est mis en évidence au cours de l'analyse de cet objectif. Dans le tableau ci-dessous on observe que, quel que soit le traitement, en première période on obtient un gain de temps par rapport à la phase initiale prétraitement et en seconde période on obtient une légère perte de temps. Dans les deux périodes, l'effet traitement est statistiquement non significatif.

Tableau 3: Get up and go test (s)

| | Amantadine (n=24) | Placebo (n=24) | P Value |
|------------------|------------------------------|---------------------------|----------------|
| Période 1 | -1,40 ±2,73 | -3,78 ±11,90 | 0,35 |
| Période 2 | 0,31 ±4,23 | 0,05 ±1,38 | 0,77 |

2.2 Block and Box Test

Ce test, fait avec la main saine et la main hémiplégique, évalue le nombre de cubes passés d'un compartiment à un autre en 30 secondes et une minute.

Notons que des effets périodes ont été mis en évidence pour toutes les variables sauf pour la main hémiplégique à 30 secondes.

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous. On constate qu'aucun effet traitement n'est statistiquement significatif.

Tableau 4: Block and Box test

| | Amantadine (n=25) | Placebo (n=25) | P Value |
|--|------------------------------|---------------------------|----------------|
| Main Saine à 30 secondes | | | |
| Période 1 | 2,48 ±3,43 | 3,60 ±4,08 | 0,30 |
| Période 2 | 0,33 ±3,71 | 1,41 ±2,74 | 0,26 |
| Main Saine à 1 minute | | | |
| Période 1 | 5,48 ±9,36 | 7,84 ±8,37 | 0,35 |
| Période 2 | 3,16 ±10,26 | 1,92 ±4,29 | 0,72 |
| Main Hémiplégique à 30 secondes | | | |
| | 0,82 ±3,24 | 1,30 ±2,48 | 0,28 |
| Main Hémiplégique à 1 minute | | | |
| Période 1 | 3,16 ±5,33 | 1,86 ±5,60 | 0,42 |
| Période 2 | 0 ±6,37 | 0,54 ±3,39 | 0,72 |

| | |
|------|--|
| 19 | Résumé – conclusions de la recherche |
| 19.1 | - Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant : |
| 19.2 | D'après les analyses statistiques l'Amantadine n'a montré aucun effet statistiquement significatif sur la fluence verbale et la communication de patients présentant une aphasie « non fluente », au stade chronique de rééducation orthophonique « stabilisée » (>6mois). |
| 19.3 | - Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : NA |
| | - Conclusion : |
| 20 | Date du rapport : 04/04/2014 |
| 21 | Numéro EudraCT : 2008-003945-10 |
| 22 | Date de transmission du rapport : Signature : |
| | Nom / qualité : Stéphane SWEERTVAEGHER, Directeur du Département de la Recherche Clinique et de l'Innovation |