

1	Promoteur : CHU Dijon Bourgogne	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : SEROPLEX, ZOLOFT et BRINTELLIX	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : escitalopram, sertraline et vortioxétine	
4	Titre complet de la recherche : Etude préliminaire visant à étudier l'effet de la rTMS et des antidépresseurs ISRS sur l'expression leucocytaire des gènes C-FOS et DUSP1 des patients traités pour un état dépressif	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : Pr Benoit TROJAK	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : Service de Psychiatrie et d'Addictologie, du CHU Dijon Bourgogne	
7	Publications <sup>3</sup> : Pas de publication réalisée.	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique : IV
8.1	- date de la première inclusion : 25/11/2013	
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 05/06/2018	
10	<p>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</p> <p><u>Objectif principal</u> :</p> <p>Etudier l'évolution de l'expression leucocytaire de C-FOS et DUSP1 lors de l'administration de 2 thérapeutiques antidépressives (la rTMS et les antidépresseurs de la classe des Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine-ISRS), et la comparer à l'amélioration clinique des patients souffrant de troubles dépressifs majeurs</p> <p><u>Objectifs secondaires</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Rechercher une corrélation entre le niveau d'expression génétique de C-FOS et DUSP1 (seuils) et l'amélioration clinique des patients souffrant de troubles dépressifs majeurs</li> <li>2- Evaluer la valeur prédictive, en tant que facteur de réponse thérapeutique, de l'expression leucocytaire des gènes C-FOS et DUSP1 chez des patients déprimés traités par rTMS ou par un antidépresseur ISRS</li> <li>3- Comparer la cinétique de la modification de l'expression génétique de C-FOS et DUSP1 en fonction de la thérapeutique antidépressive utilisée, de la réponse thérapeutique et de la durée d'administration</li> <li>4- Recherche de facteurs annexes pouvant moduler l'expression de C-FOS et DUSP1 (âge, sexe, anxiété, tabagisme...).</li> <li>5- Effet de la rTMS et des antidépresseurs ISRS sur les signes de xérostomie des patients traités pour un état dépressif.</li> <li>6- Effet de la rTMS et des antidépresseurs ISRS sur la qualité de vie des patients traités pour un état dépressif.</li> </ol>	
11	Méthodologie de la recherche <sup>4</sup> : Il s'agit d'une étude exploratoire, monocentrique, randomisée, évaluant en ouvert l'effet génétique de 2 thérapeutiques antidépressives (groupes parallèles) sur 8 semaines : la rTMS et les ISRS.	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 60	
12.2	- nombre de personnes analysées : 10	
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : Episode dépressif sévère</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient souffrant d'un épisode dépressif sévère (critères du DSM IV-TR)</li> <li>- Troubles dépressifs d'intensité sévère (score à l'échelle de Hamilton-17 items <math>\geq 19</math>)</li> <li>- Echec à au moins un traitement antidépresseur médicamenteux prescrit à posologie efficace</li> <li>- Patient ayant donné son consentement écrit</li> <li>- Patient âgé de 18-65 ans</li> </ul>	

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

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

- Patient de sexe masculin ou féminin
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale

**Critères de non inclusion :**

- Patients souffrant de troubles bipolaires de type I ou II
- Patients souffrant de convulsions, d'épilepsie instable
- Patients souffrant de dépression avec caractéristiques psychotiques
- Anxiété paradoxales, dépressions sévères avec idées suicidaires ou antécédents de tentatives de suicides
- Antécédents de manies et d'hypomanies
- Patients souffrant de schizophrénie
- Médicaments hyponatrémiants ou hyponatrémie
- Patients avec antécédents hémorragiques sévères
- Dépendance à l'alcool et/ou à une substance psycho-active illicite.
- Patient ne pouvant consentir au protocole en raison de leurs troubles mentaux ne peuvent être inclus dans l'étude : malade hospitalisé sous contrainte (HO, HDT) ou sous mesure de protection juridique (tutelle, curatelle)
- Contre-indication à la pratique de la rTMS ; antécédents personnels de crise convulsive, pacemaker, clips neurochirurgicaux, clips carotidiens ou aortiques, valves cardiaques, prothèse auditive, valve de dérivation ventriculaire, sutures avec fils métalliques ou agrafes, corps étrangers dans l'œil, éclats d'obus, autre prothèse ou matériel ferromagnétique céphalique, travail dans les métaux.
- Contre-indication à la prescription d'un ISRS
- Grossesse ou allaitement en cours : un dosage des béta-HCG sera réalisé avant l'entrée dans le protocole (femme en âge de procréer)
- Contre-indications à la prescription de l'escitalopram :
  - Hypersensibilité à l'escitalopram ou à l'un des excipients. Inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif et irréversible, en raison du risque de syndrome sérotoninergique avec agitation, tremblements, hyperthermie.
  - Inhibiteurs de la MAO-A réversibles (ex : moclobémide) ou inhibiteur de la MAO non sélectif et réversible (linézolide), ou inhibiteur de la MAO-B sélectif et irréversible (sélégiline) du fait du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique.
  - Patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT et patient bénéficiant d'un traitement connu ou suspecté pour allonger la durée de l'intervalle QT (liste des traitements sur azcert.org), antécédents de coronaropathie, hypokaliémie et hypomagnésémie sévère.
- Contre-indications à la prescription de sertraline :
  - Hypersensibilité à l'un des composants, Hypersensibilité au soja, Hypersensibilité à l'arachide, Traitement par IMAO ou traitement par IMAO 14 jours avant la prise de sertraline. Patient bénéficiant d'un traitement par pimozide.
- Contre-indications à la vortioxétine
  - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
  - Association avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs ou des inhibiteurs sélectifs de la MAO-A
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Intolérance au lactose, déficit en lactase, syndromes de malabsorption du glucose et du lactose.
- Diabète sévère non équilibré


**Les témoins**

Les témoins seront appariés sur le sexe et l'âge. Il s'agira de volontaires recrutés dans les services hospitaliers participant à l'étude, à l'exception du personnel employé dans le service de psychiatrie et d'addictologie du CHU de Dijon. Ces témoins ne seront pas atteints de dépression, ni affections psychiatriques, ni de conduites addictives.

14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) <sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : SEROPLEX (Escitalopram) 10 à 20 mg/j, voie orale ZOLOFT (Sertraline) 50 à 200 mg/j, voie orale BRINTELLIX (vortioxétine) 10 à 20 mg/j
15	Durée du traitement <sup>6</sup> : 8 semaines
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence <sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NA

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

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

17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité : Expression leucocytaire des gènes C-FOS et DUSP1 (normalisée à partir du gène GAPDH et B2M) avant, à 2, à 4 et 8 semaines d'un traitement par rTMS ou ISRS.
17.2	- de sécurité :
17.3	- autre(s) : Les variations de l'expression leucocytaire des gènes C-FOS et DUSP1 avant et pendant le traitement seront interprétées en fonction des différents traitements (rTMS et ISRS) et des différents prélèvements génétiques (à 2 semaines, à 4 semaines de traitement...) et selon : - l'effet thérapeutique observé (amélioration, réponse, rémission) à 4 et à 8 semaines de traitement par rTMS ou par ISRS - d'autres variables : sexe, âge, tabac...
18	Analyses statistiques :  Pas d'analyse statistique réalisée, en raison d'un recrutement insuffisant. En effet, suite à la réorganisation du service, qui a été scindé en 2 (1 service de psychiatrie et 1 service d'addictologie), les patients ciblés par l'étude n'étaient plus accessibles par l'équipe investigatrice.
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant : Non applicable, car pas d'analyses
19.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : Non applicable, car pas d'analyses
19.3	- Conclusion : Non applicable, car pas d'analyses
20	Date du rapport : 25/05/2022
21	Numéro EudraCT : 2012-002817-20
22	Date de transmission du rapport : 25/05/2022
	 Signature : Nom / qualité : Amine BEN MOHAMED – Chef de projets