

## Mémoire de Maîtrise en médecine No 870

### **Prédiction de la réponse aux SSRI chez les patients avec épisode majeur de dépression par l'étude du métabolisme cérébral par PET/CT au F-18-FDG**

*Prediction of SSRI Response in Major Depressive Disorder using  
F-18-FDG PET/CT to Study Brain Metabolism*

Etudiante  
**Marie Khawam**

Tuteur  
**Pr John Prior**  
Service de Médecine nucléaire  
CHUV

Co-tuteur  
**Dr Pierre Marquet**  
CNP – Unité de recherche imagerie et plasticité, Centre de  
neurosciences psychiatriques, Site de Cery  
Section "Karl Jaspers" (PGE), Policlinique de Chauderon

Expert  
**Pr Philippe Conus**  
Service de Psychiatrie Générale (PGE), Site de Cery

Lausanne, le 1<sup>er</sup> novembre 2012

## RESUME

**Contexte** : Les patients souffrant d'un épisode dépressif sévère sont fréquemment traités par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI). Cependant, seulement 30-50% des patients répondront à ce type de traitement. Actuellement, il n'existe pas de marqueur biologique utilisable pour prédire la réponse à un traitement par SSRI. Un délai dans la mise en place d'une thérapie efficace peut avoir comme conséquences néfastes une augmentation du risque de suicide et une association avec un moins bon pronostic à long terme lors d'épisodes ultérieurs.

**Objectif** : Par l'étude du métabolisme cérébral par tomographie par émission de positons (PET) au F-18-fluorodeoxyglucose (FDG), nous étudierons la présence de corrélations éventuelles entre la réponse clinique, qui généralement survient dans les 4 à 6 semaines après l'instauration du traitement antidépresseur, et une modification du métabolisme cérébral mesuré plus précocement, dans le but d'identifier les futurs répondeurs au traitement par SSRI.

**Méthodes** : Cette étude longitudinale comprendra 20 patients unipolaires avec un épisode dépressif sévère au bénéfice d'un traitement par SSRI. Chacun des patients aura deux examens PET cérébraux au F-18-FDG. Le premier PET aura lieu juste avant le début du traitement aux SSRI et le second dans la 3ème semaine après début du traitement. La réponse clinique sera mesurée à 3 mois, et les répondeurs seront identifiés par une diminution significative des scores lors d'évaluation sur échelles de dépression. La recherche d'altérations métaboliques cérébrales sera faite en évaluant: (1) l'examen de base ou (2) l'examen PET précoce, à la recherche d'altérations spécifiques corrélées à une bonne réponse clinique, afin d'obtenir une valeur pronostique quant à la réponse au traitement. L'analyse de l'imagerie cérébrale utilisera la technique SPM (*Statistical Parameter Mapping*) impliquant un traitement numérique voxel par voxel des images PET.

**Résultats escomptés** : Cette étude caractérisant les variations du métabolisme cérébral dans la phase précoce d'un traitement par SSRI vise à identifier des marqueurs métaboliques potentiels fournissant une valeur prédictive quant à la future efficacité du traitement SSRI introduit.

**Plus-value escomptée** : L'identification d'un tel marqueur métabolique permettrait d'identifier rapidement les futurs répondeurs aux SSRI, et par conséquent d'éviter de proposer aux non-répondeurs la poursuite d'une médication, pendant plusieurs semaines, qui aurait peu de chance d'être efficace. Ainsi, une identification précoce des répondeurs aux SSRI pourrait permettre d'éviter des délais dans la mise en place d'une thérapie efficace et d'obtenir une amélioration du pronostic à plus long terme, avec une influence favorable sur les coûts de la santé.

**Mots-clés** : Episode majeur de dépression; Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; Tomographie par émission de positons au F-18-fluorodeoxyglucose (PET au F-18-FDG); Réponse clinique.

## **TABLE DES MATIERES**

### **1. INTRODUCTION**

- Mise en perspective de l'étude : Etat des connaissances

### **2. METHODOLOGIE**

- Objectifs de l'étude
- Critères de jugement
- Analyse des images
- Justification
- Plan général
- Sélection des sujets
- Modalités de recrutement
- Critères d'inclusion et d'exclusion
- Déroulement de l'étude et investigations prévues
- Médicaments
- Surveillance médicale et rôle du personnel infirmier
- Evaluations des risques
- Traitement des données personnelles
- Financement et rétribution

### **3. RESULTATS**

- Patient n1
- Patient n2

### **4. ANALYSE**

### **5. DISCUSSION ET LIMITATIONS**

### **6. REFERENCES**

**Investigateurs et lieu de l'étude :**

*– Investigateur responsable :*

Pr John Prior, PhD MD, Service de Médecine nucléaire, CHUV, CH-1011 Lausanne

*– Investigateurs et Co-Investigateurs :*

Mme Marie Khawam, BMed, Faculté de biologie et médecine, UNIL, CH-1015 Lausanne

Dr Pierre Marquet, Médecin associé, MD PhD, MER, CNP – Unité de recherche imagerie et plasticité, Centre de neurosciences psychiatriques, Site de Cery, CH-1008 Prilly, et responsable du volet ambulatoire de la Section "Karl Jaspers" (PGE), policlinique de Chauderon

Pr Martin Preisig, Service de Psychiatrie Générale, responsable de la Section "Karl Jaspers", et de l'unité de recherche en épidémiologie et psychopathologie (UREP), Site de Cery, CH-1008 Prilly

Pr Jean-Nicolas Despland, Service de Psychiatrie Générale (PGE), Directeur de l'IUP – Institut Universitaire de Psychothérapie (IUP), Site de Cery, CH-1008 Prilly, et responsable du Centre de consultation psychiatrique et psychothérapique (CCPP), Policlinique de Chauderon

Dresse Sandrine Valloton, MD, Service de Psychiatrie Générale, Unité d'accueil, d'observation et de crise (AOC), Site de Cery, CH-1008 Prilly

Dr Pierre Progin, Service de Psychiatrie Générale, Unité d'accueil, d'observation et de crise (AOC), Site de Cery, CH-1008 Prilly

*– Lieu de l'étude :*

Service de Médecine nucléaire, CHUV, Lausanne

*– Chef de service dont dépendent les patients inclus dans l'étude :*

Pr Philippe Conus, Chef du Service de Psychiatrie Générale (PGE), Site de Cery, CH-1008 Prilly

## **1. INTRODUCTION**

### **❖ Mise en perspective de l'étude**

#### **Etat des connaissances**

Le trouble majeur de dépression est une pathologie fréquente touchant de 2% à 5% de la population et constituant la quatrième cause de mortalité et d'invalidité (1). De plus, la prise en charge de ce trouble représente un énorme fardeau économique pour la société (1, 3).

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI), fréquemment utilisés pour traiter ce trouble, représentent une des grandes catégories du traitement médicamenteux par antidépresseurs. Cependant la résistance des patients à cette médication (40% de non-répondeurs), le taux de rechute des répondeurs (atteignant 40% de rechute à deux ans) et le faible taux de patients en rémission constituent une problématique importante qui incite de nombreuses études à investiguer davantage l'altération du système sérotoninergique, première explication neurobiologique de ce trouble et actuellement souvent au centre de la recherche. (1-3) De manière générale, le mécanisme neurobiologique démontrant l'efficacité des antidépresseurs reste mal compris (4) et les raisons pour lesquelles certains patients répondent au traitement antidépresseur alors que d'autres n'y répondent pas ne sont pas claires (5). En l'absence de différence clinique permettant de distinguer les répondeurs des non-répondeurs aux traitements antidépresseurs, le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques plus efficaces est devenu urgent pour les patients avec un trouble majeur de dépression (TDM) (5, 6).

Une de ces stratégies serait d'identifier la population de patients avec un TDM qui bénéficierait d'un traitement par SSRI grâce à l'imagerie fonctionnelle.

Les techniques d'imagerie médicale sont en constant progrès. Plus précisément, la tomographie par émission de positons (PET) devient essentielle dans la prise en charge des troubles psychiatriques, y compris celui de la dépression (7). L'avantage de ces techniques d'investigations du métabolisme ou de la perfusion cérébrale basale est l'utilisation de conditions d'investigation neutres contrairement aux études d'imagerie fonctionnelle par IRM (fMRI) qui requièrent des méthodes d'induction d'émotions (8).

Aujourd'hui, plusieurs études ont pu mettre en évidence des modifications du métabolisme cérébral pendant les épisodes majeurs de dépression ainsi que lors de la réponse au traitement. Parmi les régions cérébrales principalement impliquées dans les modifications du métabolisme cérébral, on mentionnera le circuit cortico-limbique (9), le cortex préfrontal dorsoventral latéral et cingulaire antérieur (3), la médiation des symptômes dépressifs se conduisant au niveau des structures fronto-corticales et limbiques (10).

Plus spécifiquement, une diminution de l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral a été le plus souvent reportée lors d'épisode de dépression majeur. Plusieurs études ont aussi montré une augmentation de l'activité du cortex préfrontal ventrolatéral, du cortex orbitofrontal et du gyrus frontal inférieur lors de ces épisodes. Ces modifications métaboliques se normalisent lors d'une réponse thérapeutique.

Néanmoins, une importante hétérogénéité existe concernant la médiation métabolique de ce trouble. (11)

Si certaines études ont mis en évidence des biomarqueurs prédictifs (identifiés autant à l'état basal qu'après traitement par SSRI) d'une réponse clinique secondaire aux SSRI, la problématique autour de l'efficacité de la prise en charge du trouble majeur de dépression demeure (3). Par exemple dans l'étude de Brody et al., 1999, un faible métabolisme du gyrus cingulaire antérieur ventral gauche à l'état basal a été corrélé avec une meilleure réponse à la paroxétine. Dans celle de Mayberg et al., 1997, c'est un hypermétabolisme de la région rostral antérieur du gyrus cingulaire qui a été associé à une réponse thérapeutique. Ces résultats divergents s'expliquent en partie par une méthodologie différente et par la découverte que différentes régions du gyrus cingulaire antérieur auraient des associations différentes avec la réponse clinique (11).

Plus largement, il existe une importante hétérogénéité ainsi qu'un manque de reproductibilité des changements métaboliques identifiés au sein des différentes revues de la littérature (5, 11). Ces études se trouvent en désaccord par rapport à la localisation exacte des aires de Brodmann, la direction ou la latéralisation des changements métaboliques prédisant la réponse ou la non-réponse au traitement (5). Les différences méthodologiques, tant par leurs techniques d'imagerie que par leurs modes d'évaluation de la réponse clinique, n'expliquent pas directement ce manque de reproductibilité. De futures études plus standardisées et recrutant un plus large échantillon de patients sont nécessaires pour diminuer ce type de biais (5).

Par ailleurs, cette étude aura le bénéfice d'identifier potentiellement très précocement (comparativement aux études menées à ce jour) des marqueurs d'une réponse aux SSRI. Une identification plus précoce des biomarqueurs ayant une valeur prédictive quant à l'efficacité des SSRI nous permettra de distinguer rapidement les patients répondeurs des non-répondeurs et ainsi d'éviter les coûts encore considérables inhérents à une médication inefficace. Aux Etats-Unis, les antidépresseurs sont la troisième classe de médicaments les plus prescrits et une des plus coûteuses avec des ventes annuelles approximatives de 10 milliards de dollars (12).

Parallèlement, cette investigation pourrait apporter de plus amples informations concernant les modifications du métabolisme cérébral en lien avec une régression des symptômes dépressifs.

## **2. METHODOLOGIE**

### **❖ But de l'étude**

Ce travail présente une étude longitudinale s'intéressant à l'identification précoce des patients avec épisode majeur de dépression répondeurs au traitement par SSRI à l'aide de l'imagerie par émission de positons (PET) au <sup>18</sup>F-FDG.

**Les objectifs de cette étude sont les suivants :**

1. L'identification de modifications du métabolisme cérébral à l'état basal et leurs corrélations avec une réponse clinique par rapport à une base de données standardisée de volontaires sains (matchés pour l'âge) acquise dans d'autres centres.
2. L'identification de modifications du métabolisme cérébral à 15-21 jours après le commencement du traitement par SSRI et leurs corrélations avec une réponse clinique.
3. La comparaison des changements du métabolisme cérébral entre l'imagerie à l'état basal et celle sous traitement par SSRI (à 15-21 jours).
4. L'identification de caractéristiques métaboliques précoces (à 15-21 jours) pouvant servir de biomarqueurs avec valeur prédictive quant à la réponse au traitement.
5. L'identification d'associations entre les effets métaboliques du traitement et l'intensité de la régression des symptômes dépressifs sur les différentes échelles utilisées.

Une étude potentielle de la réponse au traitement à long terme pourrait être envisagée par la suite sous forme d'addendum à la présente étude. Nous contacterions les patients, par exemple à 2 ans, avec leur autorisation.

### **❖ Critères de jugement**

Chaque patient sélectionné bénéficiera de deux examens PET cérébraux au <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (F-18-FDG), radiopharmaceutique analogue au glucose dont la captation reflète la consommation de glucose par les cellules. Ces examens PET/CT s'effectueront aux mêmes horaires (les matins à 8h). Le premier PET cérébral aura lieu juste avant le début du traitement aux SSRI et le second, dans la 3<sup>ème</sup> semaine (j15 à j21) après le début du traitement. La recherche de spécificités métaboliques précoces au niveau cérébral corrélées avec une réponse clinique permettra d'obtenir une valeur pronostique quant à la réponse au traitement. L'analyse des séquences d'imagerie cérébrale utilisera la technique SPM (Statistical Parameter Mapping) impliquant un traitement numérique des images PET sur une base de voxel (8). Cette technique identifie des changements métaboliques de petites régions dans l'ensemble du cerveau permettant ainsi une analyse plus précise que la technique d'analyse basée sur les régions d'intérêts (11). Après normalisation, correction pour les différences d'activité reportée à l'ensemble du cerveau, et lissage,

les images seront analysées vers la recherche d'effets spécifiques à l'état basal puis en réponse au traitement par SSRI.

L'évaluation de la réponse clinique au traitement s'effectuera selon une approche dimensionnelle en utilisant l'échelle d'hétéro-évaluation psychopathologique standardisée MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale). Cette échelle permet de mesurer à l'aide de 10 items ordinaux mesurables directement des caractéristiques non mesurables directement (ex. : la dépression, phénomène clinique à caractère continu). Le score-seuil d'inclusion des patients dans cette étude sera >28 selon l'échelle d'évaluation MADRS. Pour chaque patient, on réalisera une première évaluation MADRS avant le début du traitement par SSRI (j0). On reproduira ce même schéma d'évaluation à la 3<sup>ème</sup> semaine (j15-21) après l'administration des SSRI, c'est-à-dire à la date du second PET cérébral ainsi qu'à 3 mois. L'horaire de chaque évaluation sera identique pour éviter l'influence des variations nyctémérales sur l'état psychique des patients. L'évaluation sera réalisée par du personnel ayant suivi la formation MADRS ; chaque évaluation prendra environ 10 minutes.

La détermination des répondeurs au traitement, mesurant l'efficacité des SSRI, sera définie selon un critère catégoriel consistant à fixer un score-seuil (< 10 selon MADRS) en-dessous duquel les patients seront considérés comme étant en rémission totale. (13-14) ([www.ulb.ac.be/medecine/psymed/docu/echel.doc](http://www.ulb.ac.be/medecine/psymed/docu/echel.doc)).

De plus, les patients seront soumis à un questionnaire d'auto-évaluation de Beck pour mieux corroborer les résultats de l'échelle hétéro-évaluation du MADRS. Les auto-évaluations seront synchronisées avec le schéma des évaluations MADRS.

Tout patient inclus poursuivra son suivi psychiatrique en ambulatoire ou en hospitalier selon ses besoins et les habitudes du clinicien à sa charge. Son adhésion à l'étude n'influençant aucunement cette prise en charge.

**Figure 1** : Schéma des examens PET/CT, des évaluations MADRS et des auto-évaluations de Beck

<b>Jour/Mois</b>	<b>PET/CT</b>	<b>Evaluation MADRS</b>	<b>Auto-évaluation de Beck</b>
j0	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
j15à21	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
3 mois		<b>X</b>	<b>X</b>

### ❖ **Analyse des images**

Les analyses statistiques ont été effectuées avec l'outil d'analyse statistique reconnu SPM8. Les scans ont tous été normalisés au template PET standard de SPM8, créé par le Functional Imaging Laboratory à partir des images PET de 12 sujets normalisées spatialement au modèle ICBM 152 en pondération T1 du Montreal Neurological Institute. Tous les scans ont été lissés avec un noyau gaussien de 8 mm de largeur à mi-hauteur (FWHM) et les différences d'intensité ont été corrigées en

normalisant à la zone de Vermis.

Dû au faible nombre de scans, une analyse statistique complète incluant tous les patients n'a pas pu être effectuée. Chaque scan a ainsi été comparé statistiquement à l'aide de SPM8 à une base de données PET de patients normaux de l'Hôpital de la Timone à Marseille. Ainsi, après conversion des T-scores, nous avons obtenu une map de Z-scores pour chaque scan. Nous avons ensuite calculé la différence des deux Z-maps de chaque patient, avant et après SSRI. À noter que cette méthode donne ainsi des Z-scores faibles pour nos données, de l'ordre de  $Z_{max}=1.8$  ( $p_{min}=0.036$ ).

### ❖ **Justification**

Cette étude vise à identifier les patients répondeurs au traitement par SSRI et ainsi d'attribuer une valeur prédictive quant à son efficacité en s'appuyant sur les spécificités du métabolisme cérébral corrélées à la régression des symptômes dépressifs.

En identifiant précocement les patients répondeurs, cette étude permettra de sélectionner uniquement les patients répondeurs pour la poursuite du traitement par SSRI et par conséquent d'éviter une médication inefficace chez les non-répondeurs. Ainsi l'utilisation des SSRI dans le cadre d'épisode majeur de dépression sera optimisée en ciblant les patients y répondant. De cette façon, les coûts encore conséquents liés à cette médication seront réduits.

Le trouble majeur de dépression représente un problème de santé publique tant sur les coûts de la santé que pour son importance clinique croissante (prévalence élevée, résistance au traitement, taux de rechute). De ce fait, en plus d'apporter une meilleure prise en charge individuelle de ces patients, les résultats de cette étude aboutiront potentiellement à un retentissement favorable sur la santé publique.

Par ailleurs, en émettant l'hypothèse que l'on identifiera, avant initiation de la pharmacothérapie ainsi qu'à 15-21 jours après le début de cette médication, des biomarqueurs (prédictifs d'une réponse clinique) présents chez les patients avec épisode majeur de dépression, cela apportera une plus-value quant à la rapidité d'identification des répondeurs et à son application, comparativement aux connaissances déjà établies à ce sujet. L'investigation des modifications du métabolisme cérébral secondaire aux SSRI permettra également une meilleure compréhension du TDM (4).

### ❖ **Plan général**

Il s'agit d'une étude clinique longitudinale, observationnelle et monocentrique d'une durée approximative de 18 mois qui comprendra 20 patients avec épisode majeur de dépression nécessitant un traitement par SSRI.

### ❖ **Sélection des sujet**

Il s'agit d'étudier une population de patients avec épisode majeur de dépression nécessitant un traitement par SSRI. Nous estimons à 20, le nombre maximal de patients que nous pourrions inclure dans notre étude sur une période d'environ 18 mois. Un calcul de puissance traditionnel n'est guère réalisable lors de l'utilisation de programmes d'analyse de type SPM (statistical parameter programming), étant donné le nombre important de voxels impliquées (>150'000), la complexité de l'analyse et le nombre important de tests statistiques réalisés. Néanmoins, on peut estimer qu'une bonne reproductibilité des analyses peut être atteinte avec 10-20 sujets déjà, ceci sans accroître le taux de faux négatifs, tout en permettant de détecter des changements dans le métabolisme de base de l'ordre de 4-13% déjà (15).

### ❖ **Modalités de recrutement**

Les patients seront recrutés par le psychiatre en charge du patient du Service de psychiatrie générale (PGE) du CHUV. Plus précisément le recrutement des patients se fera dans la section Karl Jaspers (volet hospitalier à l'hôpital de Cery et volet ambulatoire à la policlinique de Chaudron) ainsi que dans l'unité accueil, observation, crise (AOC) de l'hôpital de Cery. En cours d'étude, nous avons également inclus les urgences de Vidysource de la Clinique La Source à Lausanne ainsi que le service de Psychiatrie de liaison du CHUV.

Un clinicien référent a été attribué pour chaque lieu de recrutement afin de relancer l'étude et centraliser les patients potentiellement éligibles. Le Dr Stéphane Kolly prend en charge le volet ambulatoire de la section Karl Jaspers, le Dr Fabrice Herrera se charge de son volet hospitalier. Ces deux sections regroupent 18 cliniciens avec 9 cliniciens pour la section ambulatoire dont 6 psychologues. A l'AOC, le médecin référent est le Dr Pierre Progin. Cette unité comprend 5 médecins. Le Dr Gilles Allenbach se charge du service de Psychiatrie de liaison du CHUV qui comprend 4 médecins. Depuis septembre 2012, nous étendons nos lieux de recrutement aux médecins de premiers recours. Actuellement, 5 médecins généralistes participent à cette étude : le Dr Luc Avigdor et la Dresse Anna De Lucia exercent ensemble dans un cabinet situé à Morges, le Dr Patrick Forel exerce également dans un cabinet médical à Morges et le Dr Philippe Juillard exerce dans un cabinet situé à Préverenges avec la Dresse Sara Taddei. Avec les 7 cliniciens de Vidysource, ce projet a collaboré avec 39 cliniciens.

L'étude a fait l'objet de plusieurs présentations orales à la section Karl Jaspers pour le volet hospitalier (le 30 novembre 2011 et le 23 août 2012) et pour le volet ambulatoire (le 21 décembre 2011), à l'AOC (le 29 mai 2012), au Service de Médecine nucléaire (le 12 mars 2012) ainsi qu'au cabinet médical des Drs P. Juillard et S. Taddei à Préverenges (le 05 octobre 2012). Le Dr Gilles Allenbach a également présenté cette étude à deux reprises au sein du service de Psychiatrie de liaison du CHUV. Un format de poche comprenant la population cible de l'étude (avec les critères d'inclusion et d'exclusion), un schéma de son déroulement ainsi que les points

importants de l'étude à expliquer au patient a été distribué à l'ensemble des cliniciens de chaque lieu de recrutement afin de faciliter l'inclusion des patients.

Le médecin informera le patient de l'existence de l'étude et, en cas d'intérêt, lui présentera les feuilles « information au patient » et « consentement éclairé ». Le Service de médecine nucléaire sera prévenu de l'inclusion d'un nouveau patient en vue de la planification des 2 examens PET/CT. Le consentement du patient sera recueilli au plus tard, le jour de l'examen PET/CT.

### ❖ Critères d'inclusion et d'exclusion

#### **Critères d'inclusion**

- Age 18-65 ans ;
- Episode majeur de dépression unipolaire (F32.2, selon la CIM 10) nécessitant un traitement par SSRI ;
- MADRS > 28.

#### **Critères d'exclusion**

- Claustrophobie ne permettant pas au patient de rester 20 minutes dans le scanner PET/CT. En cas de doute et sur demande du patient, une visite préalable pourra être organisée;
- Grossesse ;
- Toute maladie organique ou persistance d'utilisation/dépendance aux substances pouvant affecter la fonction cérébrale (mémoire, niveau de conscience, capacités cognitives) ;
- Toute maladie psychotique avec rupture prononcée dans la réalité, de façon chronique ou intermittente, telle que la schizophrénie, la désillusion, ou la maladie bipolaire maniaque (type I) à l'exception de symptômes psychotiques congruents à l'humeur dépressive, en accord avec les critères diagnostiques de l'épisode dépressif sévère selon la CIM 10 ;
- Toute condition dont le bénéfice, la réponse au traitement serait improbable ou dont le traitement serait contre-indiqué ;
- Présence d'un risque suicidaire aigu jugé incompatible avec le fait de devoir effectuer un PET/CT scan au CHUV ; antécédents d'absence de réponse au traitement de l'étude ;
- Autre traitement antidépresseur et stabilisateur de l'humeur (lithium, valproate) hormis les SSRI administrés dans le cadre de l'étude ; tout médicament de substitution de drogue (méthadone, subutex, préparation à base d'héroïne) ; Exempt de traitement par SSRI de 15 jours avant le début de l'étude (5 semaines pour la fluoxétine) ;
- Consommation de substances psychoactives : portion d'alcool/jour (> 3dl/jour), drogue (cannabis, cocaïne, héroïne, amphétamines : > 2x/semaine).

## ❖ **Déroulement de l'étude et investigations prévues**

Cette étude se déroulera au sein du service de médecine nucléaire du CHUV en collaboration avec le Service de psychiatrie générale (PGE) du CHUV. Plus précisément, le recrutement des patients se fera à la section Karl Jaspers (volet hospitalier à l'hôpital de Cery et volet ambulatoire à la policlinique de Chaudron), à l'unité accueil, observation, crise (AOC) de l'hôpital de Cery, aux urgences de Vidysource de la Clinique La Source à Lausanne, au service de Psychiatrie de liaison du CHUV ainsi que chez les cinq médecins généralistes précédemment cités.

Cette étude se tiendra sur une période d'environ 18 mois.

Les visites supplémentaires engendrées par cette étude concernent les visites pour les examens PET/CT. Les patients hospitalisés seront accompagnés jusqu'au CHUV pour la réalisation de l'examen PET/CT. Les patients ambulatoires se rendront par leurs propres moyens au CHUV où ils seront accueillis par le technicien en radiologie médicale et/ou le médecin du Service de médecine nucléaire en charge de l'étude. Chaque patient bénéficiera de deux examens PET/CT cérébraux au <sup>18</sup>F-FDG qui s'effectueront au service de médecine nucléaire du CHUV. Le premier aura lieu avant l'introduction du traitement par SSRI, le deuxième durant la 3<sup>ème</sup> semaine (j15-21) après l'introduction du traitement. Le patient sera à jeun d'au moins 4 heures. La prise de SSRI sera reportée juste après la réalisation de l'examen PET/CT. Ensuite, une injection intraveineuse de 150 MBq de <sup>18</sup>F-FDG sera administrée, des images d'émission centrées sur le cerveau seront acquises à 40 minutes post-injection pour une durée de 20 minutes. Un CT sera acquis pour corriger l'atténuation et pour la coregistration des images.

Les images acquises durant l'examen PET/CT seront évaluées par un médecin spécialiste en médecine nucléaire et par un radiologue et donneront lieu à un rapport écrit. Dans le cas improbable où une anomalie suspecte serait découverte, elle serait rapportée directement au médecin psychiatre en charge du patient et à son médecin traitant.

A noter que les données de dosages sériques effectués de routine pour mesurer la concentration plasmatique des métabolites des SSRI pourront être utilisées dans le cadre de la présente étude pour évaluer l'observance thérapeutique (« compliance »).

## ❖ **Médicaments**

Prescription de SSRI (citalopram, escitalopram, sertraline, paroxétine) selon les usages en cours au service de psychiatrie générale du CHUV. Aucune médication n'est requise par la participation au présent protocole.

Le protocole n'influençant pas le choix du traitement du patient, si un traitement médicamenteux mentionné au point 6 en tant que critère d'exclusion, devait être prescrit en cours d'étude, deux situations peuvent se présenter:

- prescription avant le 2<sup>ème</sup> PET/CT réalisé à j15à21 : dans ce cas, le patient sort de l'étude et, n'étant pas évaluable au vu des objectifs de l'étude, sera remplacé, de sorte à garder l'objectif de 20 patients prévus par le protocole ;

- prescription après la réalisation du 2<sup>ème</sup> PET/CT : dans ce cas, le patient reste dans l'étude et la réponse clinique sera considérée comme partielle.

La prescription de sédatifs, d'anxiolytiques ou autres médicaments n'est pas considérée comme critère d'exclusion et est autorisée en cours d'étude.

#### ❖ **Surveillance médicale et rôle du personnel infirmier**

Aucune surveillance médicale supplémentaire n'est prévue dans le cadre de cette étude. Les patients bénéficieront du même suivi médical qu'en l'absence de participation à cette étude.

Aucun travail en sus des activités habituelles n'est prévu pour le personnel infirmier.

#### ❖ **Evaluation des risques**

##### **Risques liés au <sup>18</sup>F-FDG**

Aucun risque n'est attendu du fait de l'injection de <sup>18</sup>F-FDG. Aucune interaction médicamenteuse et aucun effet indésirable grave suite à l'injection intraveineuse de <sup>18</sup>F-FDG n'ont été décrits à ce jour.

##### **Dosimétrie**

La dose effective reçue par patient due à l'injection de <sup>18</sup>F-FDG est de 19 µSv/MBq, ce qui correspond à une dose de 2.85mSv pour une activité injectée de 150 MBq. La dose effective totale correspondant aux deux PET au <sup>18</sup>F-FDG est estimée à 5.70 mSv, ce qui est environ 1.7 fois la dose moyenne annuelle d'irradiation reçue en Suisse par habitant (3.4 mSv) et représente 29% de la dose légalement admissible (20mSv) chez les travailleurs exposés professionnellement aux radiations (comme le personnel travaillant dans un service de radiologie ou de médecine nucléaire) (Ordonnance sur la radioprotection (ORaP) du 22 juin 1994, (2009)). Au cours de chaque examen PET/CT, une acquisition CT centrée sur le cerveau sera également réalisée pour corriger l'atténuation liée aux tissus mous des photons émis par le <sup>18</sup>F-FDG. Cette acquisition entraînera une exposition supplémentaire de 0.17 mSv par examen, soit au total 0.34 mSv pour les deux examens prévus. La dose effective totale sera donc de 6.04 mSv (5.7+ 0.34 mSv). A titre indicatif, la dose effective totale pour les deux PET/CT est inférieure à celle qui serait reçue lors d'un scanner CT du thorax (8 mSv) (16). Le risque de cette exposition additionnelle est considéré comme très faible (15).

##### **Annnonce des effets secondaires graves et des changements de protocole**

Bien que l'administration de <sup>18</sup>F-FDG n'introduise pas de risque majeur ou d'effet secondaire grave prévisible, celle-ci sera effectuée sous contrôle médical strict. Les effets secondaires éventuels seront recueillis dans le cahier d'observation du patient (CRF). L'annonce des effets secondaires graves, les changements du protocole et le rapport final seront annoncés à Swissmedic et à la Commission cantonale d'éthique selon les prescriptions en vigueur.

#### ❖ **Traitement des données personnelles**

##### **Publication des résultats et confidentialité**

Les résultats de l'étude seront publiés, l'anonymisation des patients étant respectée (numéro d'inclusion attribué de manière chronologique aux patients inclus dans l'étude). La codification étant connue du personnel médical en charge de l'étude.

#### ❖ **Financement et rétribution**

Cette étude est couverte par le Fonds de service de Médecine nucléaire et par le Fonds du département de psychiatrie rattaché au centre des neurosciences psychiatriques.

Il est prévu un dédommagement pour la réalisation des examens PET/CT, de l'ordre du CHF 50,- octroyés après le premier PET/CT et de CHF 80,- après le second PET/CT. Un dédommagement est également prévu pour le transport dans le cas où le patient n'est pas hospitalisé pour dépression et se déplacerait par ses propres moyens vers le CHUV. Le dédommagement est proposé soit sous forme de carte de parking d'une valeur de CHF 20 couvrant la durée de réalisation des 2 examens PET/CT soit sous forme de remboursement de frais effectifs d'usage des transports en commun, justificatifs à l'appui.

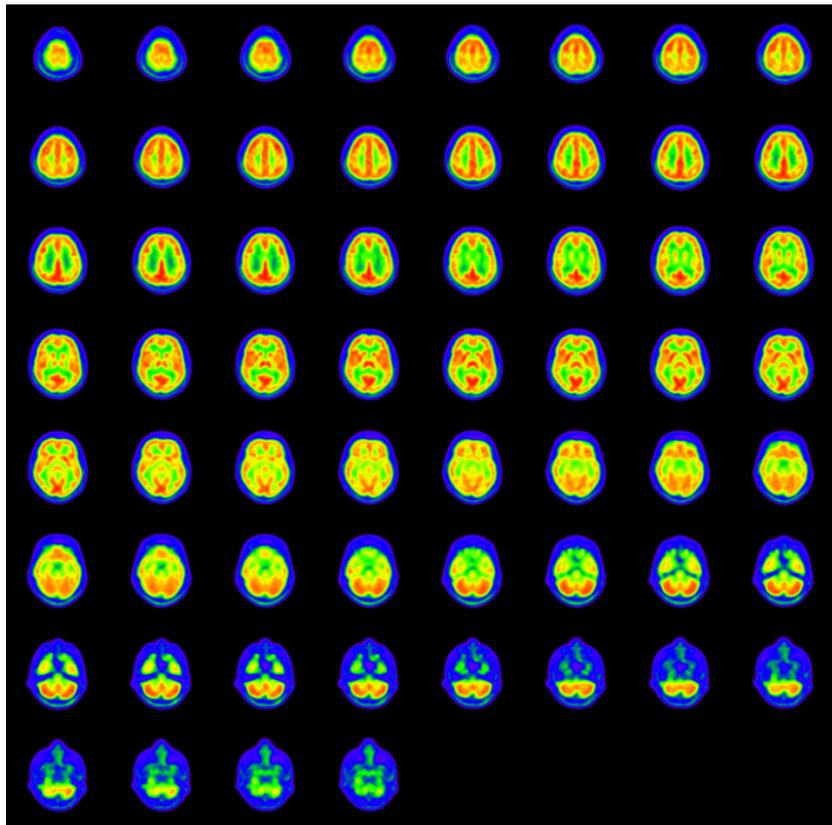
Les examens PET/CT ne seront pas facturés au patient. Les frais inhérents au suivi normal du patient (pharmacothérapie, hospitalisation, etc.) lui seront facturés normalement.

### **3. RESULTATS**

Depuis l'acceptation du protocole par la Commission d'éthique le 24.02.2012, nous avons pu inclure deux patients dans cette étude sur une période d'environ sept mois. Ces deux patients sont des hommes qui ont été hospitalisés à l'hôpital de Cery lors de leur inclusion dans l'étude par l'AOC. Tous les examens PET/CT cérébraux ont pu s'effectuer dans les délais requis par notre protocole hormis le 2<sup>ème</sup> examen PET/CT du second patient qui a été réalisé à J12 post initiation du traitement par SSRI. Ces quatre examens se sont déroulés sans complication et aucune anomalie cérébrale n'a été détectée. Les Figures 2, 3 et 5 révèlent, par des plans de coupes différents, la distribution cérébrale du traceur F-18-FDG pour les deux examens PET du premier patient.

Selon le protocole, ces examens devaient s'effectuer les matins à 8h. Certaines contraintes n'ont pas permis de respecter cet horaire. Les deux examens du premier patient inclus (n1) ont été réalisés entre 13h et 15h et ceux du second patient (n2) à 9h et 16h approximativement. Nous effectuerons les prochains examens durant l'horaire convenu.

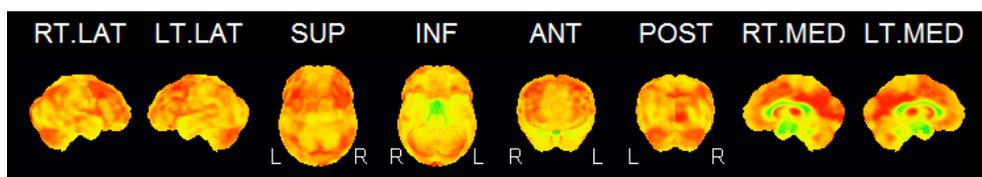
Le schéma prévu pour la réalisation des évaluations MADRS et de Beck a été respecté hormis pour la dernière évaluation à 3 mois du second patient (date prévue ultérieurement et dépassant les échéances fixées pour l'accomplissement de ce travail). L'horaire identique n'a pas pu être garanti. Cependant, elles ont toutes été réalisées dans la même tranche horaire, à savoir entre 9h et 14h.



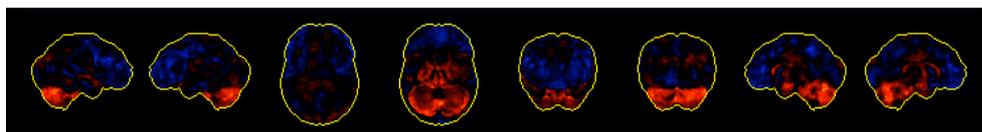
**Figure 2 :**  
Image PET transaxiale au F18FDG de n1 à J0 montrant une distribution normale et symétrique du traceur.

**Figure 3 :** Examen n1 à J15

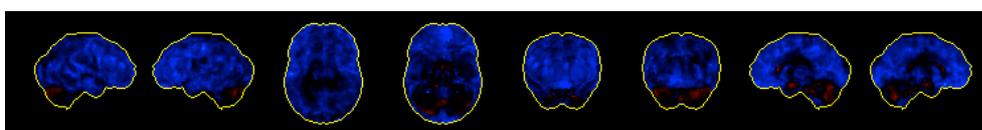
Ligne 1: Reprojection 3D-SSP de la captation cérébrale du traceur; Analyse SSP par comparaison avec une base de données d'examen normaux, Ligne 2 : Normalisation par rapport à la captation globale, Ligne 3 : Normalisation par rapport au pons.



**Ligne 1**



**Ligne 2**



**Ligne 3**

Rouge : zone d'activité cérébrale croissante ; Bleu : zone d'activité cérébrale décroissante

### ❖ Patient n1

Le premier patient inclus (n1) a rempli tous les critères requis par l'étude. Il souffre néanmoins de trouble mixte de la personnalité aux traits borderline et dyssociaux (F61.0) ainsi que d'un probable trouble psychotique non organique (F28). Il reçoit un traitement à base de quétiapine (Séroquel), de lorazépam (Temesta) et de zolipidem tartrate (Stilnox). Aucun antécédent d'épisode dépressif ni de traitement antidépresseur n'a été répertorié. Son score MADRS lors de l'inclusion s'élève à 38/60 points et à 34/60 points à J15 post-traitement par SSRI (escitalopram 10mg/j). Sur l'échelle d'autoévaluation de Beck, son score à passer de 43/63 points à 40/63 points. La dernière évaluation clinique à 3 mois conclue en un score MADRS de 36/60 points avec un score de Beck de 24/39 points. Le patient étant de langue maternelle albanaise et ne parlant pas le français, nous avons dû faire appel à un traducteur pour chacune de ses évaluations.

Au cours des 3 mois de suivi clinique, sa médication d'escitalopram a été poursuivie sans augmentation de la posologie ni adjonction d'une autre substance antidépressive. Aucun effet indésirable nécessitant l'arrêt de cette médication n'a été reporté. Le suivi thérapeutique de ce patient, ne comprenant pas de psychothérapie, s'est déroulé à la section Karl Jasper ambulatoire et comprenait une séance par semaine (une seule séance n'a pas eu lieu).

Cliniquement le patient n'a pas montré d'amélioration significative de sa symptomatologie dépressive. (Figure 4) Un dosage sérique montrant un taux d'escitalopram à 5 ng/ml pour une moyenne  $\pm$  SD recommandée de  $27 \pm 14$  ng/ml lors d'une posologie de 10 mg/j a été réalisé à 3 mois de traitement. En l'absence d'interaction médicamenteuse justifiant ce taux, les deux possibilités permettant de l'expliquer sont : une mauvaise observance thérapeutique (hypothèse contestée par le patient) et/ou un métabolisme rapide.

	PET/CT effectué		MADRS			Beck		
	Jo	J15-21	J0	J15-21	3 mois	J0	J15-21	3 mois
<b>n1</b>	1	J15	38/60	34/60	36/60	43/63	40/63	24/39
<b>n2</b>	1	J12	40/60	24/60	–	22/39	31/63	–

Figure 4 : Scores obtenus sur les questionnaires MADRS et de Beck pour chaque patient selon le schéma d'évaluation de l'étude.

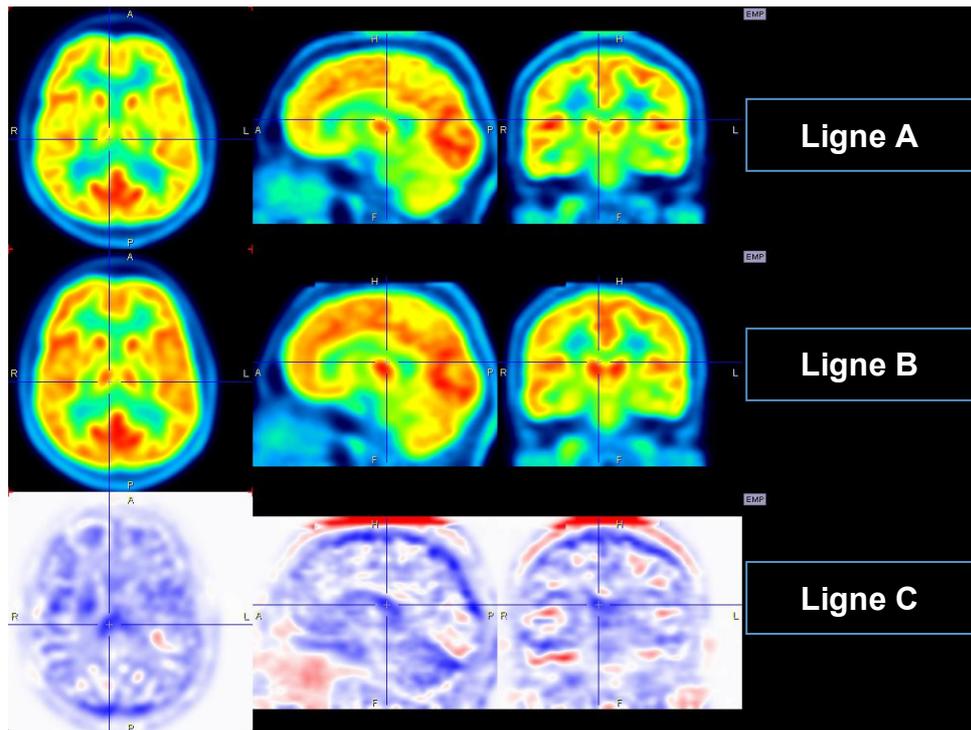


Figure 5 :  
Images  
PET/CT du  
premier  
patient inclus  
(n1);  
**Ligne A** =  
2<sup>ème</sup> examen  
PET/CT à J  
15-21;  
**Ligne B** =  
1<sup>er</sup> examen  
PET/CT à J0;  
**Ligne C** =  
différence  
normalisée  
A-B

#### ❖ Patient n2

Le second patient inclus (n2) est connu pour des troubles de l'humeur depuis l'adolescence sans qu'un diagnostic psychiatrique précis n'ait été posé. Il mentionne plusieurs épisodes dépressifs depuis 2001 sans prise en charge médicale jusqu'à son dernier épisode en 2010, premier à être diagnostiqué et traité successivement par SSRI (escitalopram) puis SNRI (duloxétine) suite à une probable résistance à l'escitalopram. Chez ce patient sous lorazépam (Temesta) et zopiclone (Imovane), un traitement par escitalopram a été réintroduit pour son actuel épisode dépressif sans qu'aucun effet indésirable conduisant à un arrêt thérapeutique n'ait été identifié.

En 2007, ce patient a subi une orchidectomie gauche et 3 cycles de chimiothérapie sur une tumeur germinale mixte de son testicule gauche T2N1M0. Afin d'exclure une dépression secondaire à une récurrence oncologique et pour des raisons éthiques, nous avons effectué un examen PET/CT complet malgré l'absence de récurrence sur les derniers examens réalisés et l'absence d'indication médicale absolue. Cet examen n'a détecté aucune anomalie et ne sera pas facturé. (Figure 3)

Ce patient suit également un traitement somatique comprenant : du tamsulosine (Pradif) secondairement à son problème oncologique, un traitement cardiovasculaire par amlodipine, métoprolol (Beloc zok), lisinopril et atorvastatine (Sortis), et de la tizanidine (Sirdalud).

Son score MADRS d'inclusion s'élève à 40/60 points (avec un score de Beck à 22/39 points) et à 24/60 points (avec 31/63 points pour le score de Beck) après 12 jours de traitement. Au vu des échéances fixées par ce mémoire et de son inclusion tardive dans cette étude, nous ne pouvons pas consigner sa dernière évaluation MADRS et de Beck nous permettant d'apprécier sa rémission clinique.

Le dosage sérique effectué chez ce patient à 12 jours post-traitement révèle un taux faible pour la dose quotidienne reçue, soit 8 ng/ml (taux moyen recommandé

identique à celui de n1) suggérant un métabolisme rapide et/ou une observance thérapeutique insuffisante en l'absence d'interaction médicamenteuse connue, ceci dans un contexte d'un probable antécédent de résistance à l'escitalopram.

Figure 6 :

Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude (n=2)

Variable	n1	n2
Age (années)	28	33
Sexe	Homme	Homme
SSRI utilisé	Escitalopram	Escitalopram
Posologie mg/j	10	10
ATCD d'épisode dépressif	0	≥1
ATCD de traitement anti-dépresseur	0	3(*)
Durée du TDM avant traitement (mois)	5	1,5
Score MADRS		
A J0 (A)	38/60	40/60
A J 15-21	34/60	24/60
A 3 mois (B)	36/60	—
Variation entre A et B (%)	-5	—
Score De Beck		
A J0	43/63	22/39
A J15-21	40/63	31/63
A 3 mois	24/39	—
Variation entre A et B (%)	-10	—
R vs NR	NR	—
H vs A	H	H

(\*)= SSRI (Sertraline, Escitalopram), SNRI (Duloxétine); Répondeurs, R (MADRS < 10); Non-répondeurs, NR; Hospitalisé, H; Ambulatoire, A

#### 4. ANALYSE

Une analyse SPM des images cérébrales PET/CT a été réalisée à titre illustratif (Figure 9), les données recensées étant trop peu nombreuses pour que cette analyse soit contributive. Dans ce contexte, c'est une différence de scores Z qui a permis de mettre en évidence des modifications du métabolisme cérébral à l'état basal ainsi que sous traitement par SSRI comparativement aux cerveaux de volontaires normaux matchés pour l'âge (Figure 8). A ce stade, les régions cérébrales impliquées ne sont pas mentionnées au vu d'une faible puissance statistique.

Cependant, nous pouvons espérer que les modifications du métabolisme cérébral identifiées pour le patient n1 (non-répondeur) correspondent à des régions cérébrales potentiellement prédictives d'une non-réponse clinique aux SSRI dans l'hypothèse où ces modifications seraient statistiquement suffisamment reproduites chez les futurs non-répondeurs. Quant au patient n2, l'émission d'hypothèses à partir des modifications métaboliques décelées n'est pas applicable à ce stade.

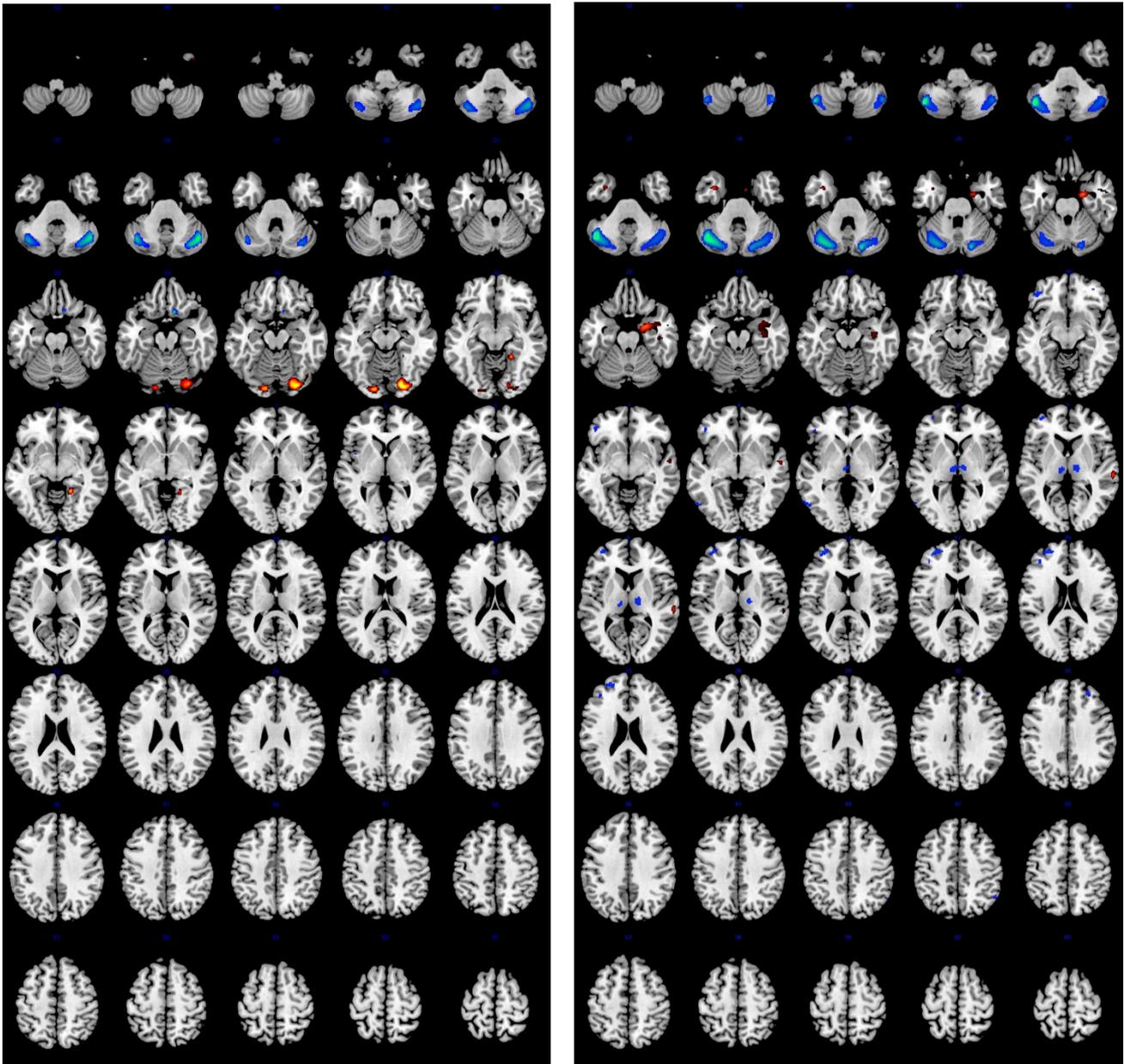
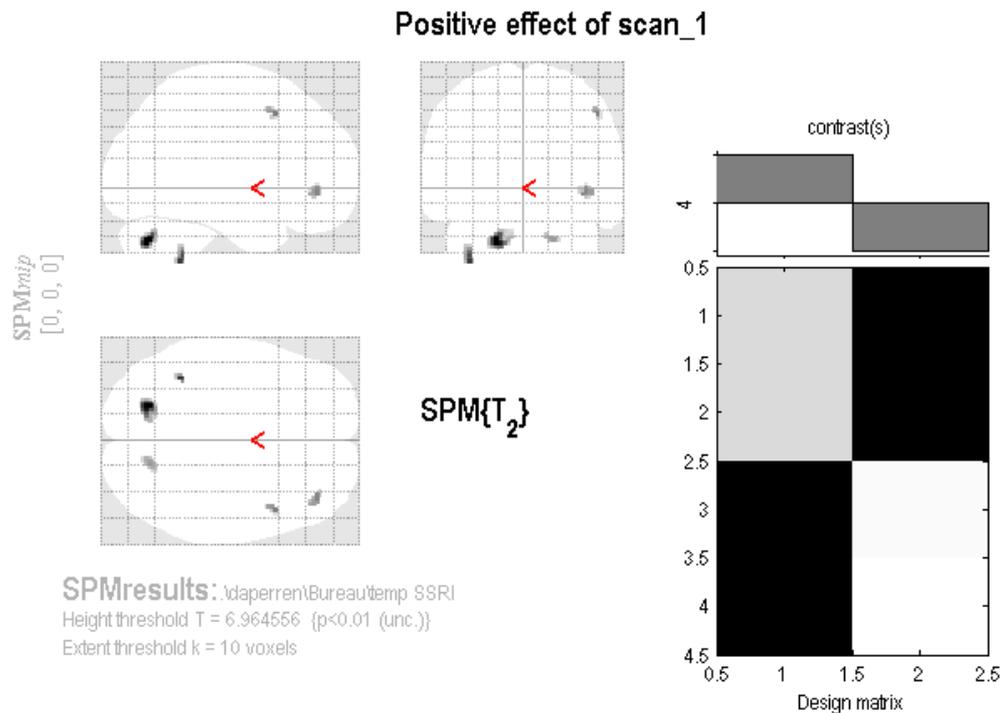


Figure 8 :

Différences de scores Z par rapport à la base de données de volontaires normaux d'âge proche ( $\pm 5$  ans), soit  $Z(\text{PET scan 2 vs. normaux}) - Z(\text{PET scan 1 vs. normaux})$ . Les échelles des scores Z pour le patient n1 (image de gauche) vont de -1.5 à -1.04 (turquoise à bleu) et +1.04 à +1.5 (rouge à jaune) pour un  $p < 0.15$ ; et de -1.8 à -0.93 et de +0.93 à +1.8 pour un  $p < 0.175$  pour le patient n2 (image de droite). Les diminutions de métabolisme entre le PET scan 2 et le scan 1 sont en bleu et les augmentations en rouge.

Figure 9 : Exemple d'analyse statistique SPM8 qui sera effectuée dès l'obtention du nombre de patients requis pour cette étude (soit n=20 mais déjà à partir de n≥10). Ci-dessous, l'analyse des images de n1 et n2 montrant certaines régions cérébrales en hypermétabolisme en comparant le 1<sup>er</sup> PET/CT de n1+n2 avec le 2<sup>ème</sup> PET/CT de n1+n2.



**Statistics: p-values adjusted for search volume**

set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	p <sub>FWE-cor</sub>	q <sub>FDR-cor</sub>	k <sub>E</sub>	p <sub>uncor</sub>	p <sub>FWE-cor</sub>	q <sub>FDR-cor</sub>	T	(Z)	p <sub>uncor</sub>			
0.000	5	0.009	1.000	90	1.000	0.002	0.995	13.41	2.78	0.003	-20	-70	-36
		0.009	1.000	20	1.000	0.003	0.995	11.70	2.69	0.004	-38	-50	-50
		0.009	1.000	10	1.000	0.004	0.995	9.75	2.56	0.005	48	14	46
		0.009	1.000	25	1.000	0.005	0.995	9.49	2.55	0.005	40	42	-4
		0.009	1.000	23	1.000	0.005	0.995	8.92	2.50	0.006	18	-70	-36

Working Dir : C:\Documents and Settings\daperren\Bureau\temp SSRI

Positive effect of scan<sub>1</sub>

Labels : volume summary (labels and percentages per cluster)

x,y,z mm	Label	% Cluster	Nb Vx Cluster	% Label	Nb Vx Label
-20 -70 -36	Cerebellum_Crus1_L	47.78	90	1.65	2603
	Cerebellum_Crus2_L	23.33	90	1.11	1894
	OUTSIDE	11.11	90	0.00	0
	Cerebellum_8_L	7.78	90	0.37	1887
	Cerebellum_7b_L	7.78	90	1.20	585
-38 -50 -50	Cerebellum_6_L	2.22	90	0.12	1694
	Cerebellum_8_L	70.00	20	0.74	1887
	Cerebellum_7b_L	20.00	20	0.68	585
48 14 46	Cerebellum_Crus1_L	10.00	20	0.08	2603
	Frontal_Hid_R	90.00	10	0.18	5104
	Precentral_R	10.00	10	0.03	3381
40 42 -4	Frontal_Inf_Orb_R	60.00	25	0.88	1707
	OUTSIDE	20.00	25	0.00	0
	Frontal_Inf_Tri_R	16.00	25	0.19	2151
	Frontal_Hid_Orb_R	4.00	25	0.10	1015
18 -70 -36	OUTSIDE	47.83	23	0.00	0
	Cerebellum_Crus1_R	30.43	23	0.26	2648
	Cerebellum_8_R	13.04	23	0.13	2308
	Cerebellum_Crus2_R	8.70	23	0.09	2117

## 5. DISCUSSION

Nous pouvons émettre plusieurs hypothèses expliquant le faible nombre de patients inclus (n=2) dans cette étude comparativement aux autres revues de la littérature sur ce sujet. D'une part, ces études s'implantent fréquemment dans de grandes villes (souvent aux Etats-Unis) où le type de population diffère de celui d'une ville comme celle de Lausanne et de sa région. D'autre part, nous n'avons souvent pas connaissance de la durée du recrutement ni des détails de ses modalités.

Indépendamment des autres études réalisées, nous pensions recruter un plus large échantillon de patients au vu de la prévalence de ce trouble. Ce problème est évoqué dans le paragraphe réservé aux limitations de l'étude.

Dans ce contexte, les séquences d'imageries des examens PET/CT réalisés ainsi que les caractéristiques cliniques de nos deux patients ont fait l'objet d'une analyse essentiellement descriptive à défaut de pouvoir répondre aux objectifs de l'étude.

Le premier patient (n1) n'a pas répondu au traitement par escitalopram d'après son score MADRS obtenu à 3 mois. Nous constatons pour cette évaluation une discordance significative entre le score MADRS et celui de Beck due à l'existence de plusieurs modes de cotation et du nombre d'items différents au sein d'une même échelle d'évaluation. Pour maintenir une fiabilité dans l'analyse des futurs scores de nos patients, nous chercherons à uniformiser ces deux échelles dans tous les centres de recrutement. Malgré les taux sériques d'escitalopram mesurés (pour n1 et n2) en dessous de la limite inférieure de la SD, cet SSRI comprend une marge thérapeutique large et une réponse clinique à ce taux aurait été possible pour le premier patient. Son statut de non-répondeur doit aussi être nuancé en l'absence d'une administration maximale de la posologie de cet SSRI. Quant au second patient, probable futur répondeur au vu de la diminution de ses deux premiers scores MADRS et de Beck, sa rémission clinique n'est toutefois pas déterminable en l'absence d'évaluation clinique à 3 mois. Indépendamment des variables interférant dans l'évaluation de la réponse de nos deux patients, les notions de réponse et de rémission clinique ne remplissent pas de définitions standardisées constituant ainsi une limitation additionnelle (17). Toutefois, les 3 mois de suivi des patients de notre étude permettront de mieux apprécier leur rémission comparativement aux autres études dont la durée du suivi des patients est souvent comprise entre 6 et 8 semaines (5).

De plus, la détermination de réaliser le deuxième examen PET/CT de cette étude durant la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement est attrayante sachant que l'efficacité clinique des antidépresseurs se produit environ après 4 à 6 semaines de traitement et qu'aucun changement métabolique ne permet de faire une distinction entre les répondeurs et les non-répondeurs à 1 semaine (18, 19). En d'autres termes, l'hypothèse que l'analyse SPM de nos futurs examens PET/CT nous permettra d'identifier durant la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement des modifications métaboliques décelées par les autres études plus tardivement, cette étude aura permis une avancée dans la quête de biomarqueurs prédictifs d'une réponse aux SSRI.

## **Limitations**

La principale limitation de cette étude concerne la difficulté de recrutement des patients. Les lieux de recrutement, aussi bien en milieu psychiatrique (hospitalier et ambulatoire) qu'aux urgences de médecine générale, reçoivent peu de patients souffrant d'épisode de dépression majeur naïfs de traitement antidépresseur. En milieu psychiatrique, ces patients sont dans l'immense majorité des cas déjà traités pour ce trouble. A titre indicatif, la section Karl Jasper ambulatoire à la policlinique de Chauderon reçoit approximativement 160 nouveaux cas/an. La proportion de patients souffrant d'un trouble dépressif avec ou sans comorbidité psychiatrique s'élève à environ 50 patients. Aucun de ces patients n'est exempt de traitement antidépresseur lors de la première consultation (données orales Dr S. Kolly, Policlinique de Chauderon).

Aux urgences de médecine générale, la proportion de patients se présentant avec des critères pour un épisode de dépression majeur est très faible (de l'ordre d'un patient tous les 3 mois (donnée orale du Dr T. Horn de Vidysource). C'est principalement ce critère qui a été un frein pour l'inclusion des patients. Malgré la prévalence relativement élevée de ce trouble, on peut supposer que son incidence reste faible et/ou alors que cette population de patients consulte au préalable d'autres centres de soins comme les médecins de premier recours.

Parallèlement, inclure des patients encore naïfs de traitement nécessite de poser le diagnostic d'épisode de dépression majeur dans de brefs délais. Cette promptitude additionnée à l'évolution possible de ce trouble et à l'absence d'un deuxième clinicien pour le valider constituent des obstacles pour le scorifier, particulièrement pour les médecins de premier recours paradoxalement potentiellement plus susceptibles de recevoir ces patients encore exempts de traitement.

Par ailleurs, cette étude ne comprend pas de groupe contrôle pour assurer plus de spécificité à nos futures identifications de changements métaboliques et le petit échantillon de patients de cette étude n'a pas permis de faire une analyse statistique SPM contributive.

Les évaluations MADRS n'ont pas pu être systématiquement réalisées par des personnes ayant suivi la formation MADRS. Les évaluations du premier patient inclus dans l'étude ont nécessité l'aide d'un traducteur, présent durant chaque évaluation. Ces deux éléments sont des potentiels facteurs limitant la validité de ces évaluations. La possibilité d'effectuer une psychothérapie en parallèle au traitement antidépresseur, l'absence de standardisation quant au schéma de prescription des SSRI ainsi que la liberté du type de substance utilisée sont des biais supplémentaires diminuant la fiabilité de nos futurs résultats.

De plus, la diversité clinique des patients avec un TDM étant un des facteurs responsable du manque de reproductibilité des changements métaboliques identifiés, une approche permettant d'évaluer plus précisément l'évolution de ce trouble en examinant ses symptômes permettrait d'obtenir plus d'informations qu'en tenant uniquement compte d'un score global (10).

Finalement, cette étude se poursuivra afin d'obtenir le nombre de patients requis pour pouvoir faire une analyse statistiquement significative des séquences d'imageries

cérébrales, soit jusqu'à l'obtention de 20 patients. A cette fin et au vu de nos difficultés d'inclusion de patients dans les lieux de recrutement actuels, nous prévoyons d'élargir ce dispositif en sollicitant davantage la participation d'autres médecins de premier recours.

## **REMERCIEMENTS**

Mes vifs remerciements s'adressent à mes deux tuteurs, le Pr John Prior et le Dr Pierre Marquet, pour leur disponibilité, leur soutien mais aussi pour avoir proposé ce sujet qui m'a permis de m'initier à la recherche clinique dans un domaine médical qui m'intéresse particulièrement.

Merci à Mme Christine Geldhof, au Dr Gilles Allenbach pour leur aide précieuse dans la réalisation de ce travail et à David Perrenoud pour l'analyse des séquences d'imageries cérébrales. Merci aussi à tous les cliniciens et à toutes les personnes qui ont apporté leur collaboration dans cette étude, particulièrement au Dr Pierre Progin qui a permis l'inclusion des deux patients présentés dans ce travail.

## **6. REFERENCES**

1. Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Miler L, Rusjan P, Bloomfield PM, et al. Brain monoamine oxidase A binding in major depressive disorder: relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment, recovery, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Dec;66(12):1304-12.
2. Smith GS, Kramer E, Hermann C, Ma Y, Dhawan V, Chaly T, et al. Serotonin modulation of cerebral glucose metabolism in depressed older adults. *Biol Psychiatry*. [Clinical Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. 2009 Aug 1;66(3):259-66.
3. Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*. [Meta-Analysis Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Jan;36(1):183-206.
4. Bellani M, et al, The effects of antidepressants on human brain as detected by imaging studies. Focus on major depression, *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* (2011), doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.040
5. Milak M.S., Parsey Ramin V., et al. Pretreatment regional brain glucose uptake in the midbrain on PET may predict remission from a major depressive episode after three months of treatment. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 173 (2009) 63-70
6. Papakostas George I., Fava Maurizio. Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience-Vol 10, No.4, 2008*
7. Zipursky RB, Meyer JH, Verhoeff NP. PET and SPECT imaging in psychiatric disorders. *Can J Psychiatry*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2007 Mar;52(3):146-57.
8. Dougherty DD, Rauch SL. Brain correlates of antidepressant treatment outcome from neuroimaging studies in depression. *Psychiatr Clin North Am*. [Review]. 2007 Mar;30(1):91-103.

9. Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Jun;158(6):899-905.
10. Brody AL, Saxena S, et al. Brain Metabolic Changes Associated with Symptom Factor Improvement in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 2001;50: 171-178
11. Brody AL, Saxena S, et al. Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxétine. *Psychiatry Res*. 1999;91:127-139.
12. Ramin Mojtabai and Mark Olfson, Proportion Of Antidepressants Prescribed Without A Psychiatric Diagnosis Is Growing, *Health affairs*, 30, no.8 (2011):1434-1442
13. Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. *J Affect Disord*. [Validation Studies]. 2002 Nov;72(2):177-84.
14. Pellet J, Decrat M, Lang F, Chazot L, Tatu P, Blanchon Y, et al. [Description of a sample of 300 MADRS scales on depressive patients]. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1987 Feb;145(2):170-5.
15. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol*. [Review]. 2008 May;81(965):362-78.
16. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Dec 14;169(22):2078-86.
17. Miller JM., Oquendo MA. et al. Serotonin transporter binding as a possible predictor of one-year remission in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 42 (2008) 1137-1144.
18. Escande M, Gentil V., Frexinós M. The delay of antidepressant effect : Clinical data. *Colloque de Marseille N°4, Marseille, FRANCE (28/01/1994) 1995, vol. 21, NS2 (80 p.) (30 ref.), pp. 3-8.*
19. Mayberg Helen S., Brannan Steven K., et al. Regional Metabolic Effects of Fluoxétine in Major Depression: Serial Changes and Relationship to Clinical Response. *Biol Psychiatry* 2000;48:830-843

1. Titre de l'étude

**448/11 : Prédiction de la réponse aux SSRI chez les patients avec  
épisode majeur de dépression par l'étude du métabolisme cérébral  
par PET/CT au <sup>18</sup>F-FDG**

*Protocole soumis à la Commission cantonale (VD)  
d'éthique de la recherche sur l'être humain*

2. Date de l'envoi du protocole : **28.11.2011 – nouvelle soumission du 10/02/2012**

Date prévue du début de l'étude : **hiver 2011-2012**

3. Investigateurs et lieu de l'étude :

– *Investigateur responsable :*

Pr John Prior, PhD MD, Service de Médecine nucléaire, CHUV, CH-1011 Lausanne

Signature : .....

– *Investigateurs et Co-Investigateurs :*

Mme Marie Khawam, BMed, Faculté de biologie et médecine, UNIL, CH-1015 Lausanne

Signature : .....

Dr Pierre Marquet, Médecin associé, MD PhD, MER, CNP – Unité de recherche imagerie et plasticité,  
Centre de neurosciences psychiatriques, Site de Cery, CH-1008 Prilly, et responsable du volet  
ambulatoire de la Section "Karl Jaspers" (PGE), policlinique de Chauderon

Signature : .....

Pr Martin Preisig, Service de Psychiatrie Générale, responsable de la Section "Karl Jaspers", et de l'unité  
de recherche en épidémiologie et psychopathologie (UREP), Site de Cery, CH-1008 Prilly

Signature : .....

Pr Jean-Nicolas Despland, Service de Psychiatrie Générale (PGE), Directeur de l'IUP – Institut  
Universitaire de Psychothérapie (IUP), Site de Cery, CH-1008 Prilly, et responsable du Centre de  
consultation psychiatrique et psychothérapique (CCPP), Policlinique de Chauderon

Signature : .....

Dresse Sandrine Valloton, MD, Service de Psychiatrie Générale, Unité d'accueil, d'observation et de crise  
(AOC), Site de Cery, CH-1008 Prilly

Signature : .....

– *Lieu de l'étude :*

Service de Médecine nucléaire, CHUV, Lausanne

– *Chef de service dont dépendent les patients inclus dans l'étude :*

Pr Philippe Conus, Chef du Service de Psychiatrie Générale (PGE), Site de Cery, CH-1008 Prilly

Signature : .....

#### **4. Mise en perspective de l'étude**

##### **Etat des connaissances**

Le trouble majeur de dépression est une pathologie fréquente touchant de 2% à 5% de la population et constituant la quatrième cause de mortalité et d'invalidité. De plus, la prise en charge de ce trouble représente un énorme fardeau économique pour la société.

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (SSRI), fréquemment utilisés pour traiter ce trouble, représentent une des trois grandes catégories du traitement médicamenteux par antidépresseurs. Cependant la résistance des patients à cette médication (40% de non-répondeurs), le taux de rechute des répondeurs (atteignant 40% de rechute à deux ans) et le faible taux de patients en rémission constituent une problématique importante qui incite de nombreuses études à investiguer davantage l'altération du système sérotoninergique, première explication de ce trouble et actuellement souvent au centre de la recherche (1-3).

Les techniques d'imagerie médicale sont en constant progrès. Plus précisément, la tomographie par émission de positons (PET) devient essentielle dans la prise en charge des troubles psychiatriques, y compris celui de la dépression (4). L'avantage de ces techniques d'investigations du métabolisme ou de la perfusion cérébrale basale est l'utilisation de conditions d'investigation neutres contrairement aux études d'imagerie fonctionnelle par IRM (fMRI) qui requièrent des méthodes d'induction d'émotions (5).

Aujourd'hui, plusieurs études ont pu mettre en évidence des modifications du métabolisme cérébral pendant les épisodes majeurs de dépression ainsi que lors de la réponse au traitement. Parmi les régions cérébrales principalement impliquées dans les modifications du métabolisme cérébral, on mentionnera le circuit cortico-limbique (6), le cortex préfrontal dorsoventral latéral et cingulaire antérieur (3).

Si certaines études ont mis en évidence des biomarqueurs prédictifs (identifiés autant à l'état basal qu'après traitement par SSRI) d'une réponse clinique secondaire aux SSRI, la problématique autour de l'efficacité de la prise en charge du trouble majeur de dépression demeure (3). Cette étude aura le bénéfice d'identifier potentiellement très précocement (comparativement aux études menées à ce jour) des marqueurs d'une réponse aux SSRI.

Une identification plus précoce des biomarqueurs ayant une valeur prédictive quant à l'efficacité des SSRI nous permettra de distinguer rapidement les patients répondeurs des non-répondeurs et ainsi d'éviter les coûts encore considérables inhérents à une médication inefficace. Parallèlement, cette investigation pourrait apporter de plus amples informations concernant les modifications du métabolisme cérébral en lien avec une régression des symptômes dépressifs.

##### **But de l'étude**

Ce protocole présente une étude longitudinale s'intéressant à l'identification précoce des patients avec épisode majeur de dépression répondeurs au traitement par SSRI à l'aide de l'imagerie par émission de positons (PET) au <sup>18</sup>F-FDG.

### **Les objectifs de cette étude sont les suivants :**

1. L'identification de modifications du métabolisme cérébral à l'état basal et leurs corrélations avec une réponse clinique par rapport à une base de données standardisée de volontaires sains (matchés pour l'âge) acquise dans d'autres centres.
2. L'identification de modifications du métabolisme cérébral à 15-21 jours après le commencement du traitement par SSRI et leurs corrélations avec une réponse clinique.
3. La comparaison des changements du métabolisme cérébral entre l'imagerie à l'état basal et celle sous traitement par SSRI (à 15-21 jours).
4. L'identification de caractéristiques métaboliques précoces (à 15-21 jours) pouvant servir de biomarqueurs avec valeur prédictive quant à la réponse au traitement.
5. L'identification d'associations entre les effets métaboliques du traitement et l'intensité de la régression des symptômes dépressifs sur les différentes échelles utilisées.

Une étude potentielle de la réponse au traitement à long terme pourrait être envisagée par la suite sous forme d'addendum à la présente étude. Nous contacterions les patients, par exemple à 2 ans, avec leur autorisation.

### **Critères de jugement**

Chaque patient sélectionné bénéficiera de deux examens PET cérébraux au <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (F-18-FDG), radiopharmaceutique analogue au glucose dont la captation reflète la consommation de glucose par les cellules. Le premier PET cérébral aura lieu juste avant le début du traitement aux SSRI et le second, dans la 3<sup>ème</sup> semaine (j15 à j21) après le début du traitement. La recherche de spécificités métaboliques précoces au niveau cérébral corrélées avec une réponse clinique permettra d'obtenir une valeur pronostique quant à la réponse au traitement. L'analyse des séquences d'imagerie cérébrale utilisera la technique SPM (Statistical Parameter Mapping) impliquant un traitement numérique des images PET sur une base de voxel. Après normalisation, correction pour les différences d'activité reportée à l'ensemble du cerveau, et lissage, les images seront analysées vers la recherche d'effets spécifiques à l'état basal puis en réponse au traitement par SSRI.

L'évaluation de la réponse clinique au traitement s'effectuera selon une approche dimensionnelle en utilisant l'échelle d'hétéro-évaluation psychopathologique standardisée MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale). Cette échelle permet de mesurer à l'aide de 10 items ordinaux mesurables directement des caractéristiques non mesurables directement (ex. : la dépression, phénomène clinique à caractère continu). Le score-seuil d'inclusion des patients dans cette étude sera >28 selon l'échelle d'évaluation MADRS. Pour chaque patient, on réalisera une première évaluation MADRS avant le début du traitement par SSRI (j0). On reproduira ce même schéma d'évaluation à la 3<sup>ème</sup> semaine (j15-21) après l'administration des SSRI, c'est-à-dire à la date du second PET cérébral ainsi qu'à 3 mois. L'horaire de chaque évaluation sera identique pour éviter l'influence des variations nyctémérales sur l'état psychique des patients. L'évaluation sera réalisée par du personnel ayant suivi la formation MADRS ; chaque évaluation prend environ 10 minutes.

La détermination des répondeurs au traitement, mesurant l'efficacité des SSRI, sera définie selon un critère catégoriel consistant à fixer un score-seuil (< 10 selon MADRS) en-dessous duquel les patients seront considérés comme étant en rémission totale. (7-10)

[www.ulb.ac.be/medecine/psymed/docu/echel.doc](http://www.ulb.ac.be/medecine/psymed/docu/echel.doc).

De plus, les patients seront soumis à un questionnaire d'auto-évaluation de Beck pour mieux corroborer les résultats de l'échelle hétéro-évaluation du MADRS. Les auto-évaluations seront synchronisées avec le schéma des évaluations MADRS.

Figure 1 : Schéma des examens PET/CT, des évaluations MADRS et des auto-évaluations de Beck

Jour/Mois	PET/CT	Evaluation MADRS	Auto-évaluation de Beck
j0	X	X	X
j15à21	X	X	X
3 mois		X	X

### Justification

Cette étude vise à identifier les patients répondeurs au traitement par SSRI et ainsi d'attribuer une valeur prédictive quant à son efficacité en s'appuyant sur les spécificités du métabolisme cérébral corrélées à la régression des symptômes dépressifs.

En identifiant précocement les patients répondeurs, cette étude permettra de sélectionner uniquement les patients répondeurs pour la poursuite du traitement par SSRI et par conséquent d'éviter une médication inefficace chez les non-répondeurs. Ainsi l'utilisation des SSRI dans le cadre d'épisode majeur de dépression sera optimisée en ciblant les patients y répondant. De cette façon, les coûts encore conséquents liés à cette médication seront réduits.

Le trouble majeur de dépression représente un problème de santé publique tant sur les coûts de la santé que pour son importance clinique croissante (prévalence élevée, résistance au traitement, taux de rechute). De ce fait, en plus d'apporter une meilleure prise en charge individuelle de ces patients, les résultats de cette étude aboutiront potentiellement à un retentissement favorable sur la santé publique.

Par ailleurs, en émettant l'hypothèse que l'on identifiera, avant initiation de la pharmacothérapie ainsi qu'à 15-21 jours après le début de cette médication, des biomarqueurs (prédictifs d'une réponse clinique) présents chez les patients avec épisode majeur de dépression, cela apportera une plus-value quant à la rapidité d'identification des répondeurs et à son application, comparativement aux connaissances déjà établies à ce sujet.

### 5. Plan général

Il s'agit d'une étude clinique longitudinale, observationnelle et monocentrique d'une durée approximative de 18 mois qui comprendra 20 patients avec épisode majeur de dépression nécessitant un traitement par SSRI.

### 6. Sélection des sujets

Il s'agit d'étudier une population de patients avec épisode majeur de dépression nécessitant un traitement par SSRI. Nous estimons à 20, le nombre maximal de patients que nous pourrions inclure dans notre étude sur une période d'environ 18 mois. Un calcul de puissance traditionnel n'est guère réalisable lors de l'utilisation de programmes d'analyse de type SPM (statistical parameter programming), étant donné le nombre important de voxels impliquées (>150'000), la complexité de l'analyse et le nombre important de tests statistiques réalisés. Néanmoins, on peut estimer qu'une bonne reproductibilité des analyses peut être atteinte avec 10-20 sujets déjà, ceci sans accroître le taux de faux négatifs, tout en permettant de détecter des changements dans le métabolisme de base de l'ordre de 4-13% déjà (9).

### Modalités de recrutement

Les patients seront recrutés par le psychiatre en charge du patient du Service de psychiatrie générale (PGE) du CHUV. Plus précisément le recrutement des patients se fera dans la section Karl Jaspers (volet hospitalier à l'hôpital de Cery et volet ambulatoire à la policlinique de Chaudron) ainsi que dans l'unité accueil, observation, crise (AOC) de l'hôpital de Cery. Le médecin informera le patient de l'existence de l'étude et, en cas d'intérêt, lui présentera les feuilles « information au patient » et « consentement éclairé ». Le Service de médecine nucléaire sera prévenu de l'inclusion d'un nouveau patient en vue de

la planification des 2 examens PET/CT. Le consentement du patient sera recueilli au plus tard, le jour de l'examen PET/CT.

#### **Critères d'inclusion**

- Age 18-65 ans ;
- Episode majeur de dépression unipolaire (F32.2, selon la CIM 10) nécessitant un traitement par SSRI ;
- MADRS > 28.

#### **Critères d'exclusion**

- Claustrophobie ne permettant pas au patient de rester 20 minutes dans le scanner PET/CT. En cas de doute et sur demande du patient, une visite préalable pourra être organisée;
- Grossesse ;
- Toute maladie organique ou persistance d'utilisation/dépendance aux substances pouvant affecter la fonction cérébrale (mémoire, niveau de conscience, capacités cognitives) ;
- Toute maladie psychotique avec rupture prononcée dans la réalité, de façon chronique ou intermittente, telle que la schizophrénie, la désillusion, ou la maladie bipolaire maniaque (type I) à l'exception de symptômes psychotiques congruents à l'humeur dépressive, en accord avec les critères diagnostiques de l'épisode dépressif sévère selon la CIM 10 ;
- Toute condition dont le bénéfice, la réponse au traitement serait improbable ou dont le traitement serait contre-indiqué ;
- Présence d'un risque suicidaire aigu jugé incompatible avec le fait de devoir effectuer un PET/CT scan au CHUV ; antécédents d'absence de réponse au traitement de l'étude ;
- Autre traitement antidépresseur et stabilisateur de l'humeur (lithium, valproate) hormis les SSRI administrés dans le cadre de l'étude ; tout médicament de substitution de drogue (méthadone, subutex, préparation à base d'héroïne) ;
- Exempt de traitement par SSRI de 15 jours avant le début de l'étude (5 semaines pour la fluoxétine) ;
- Consommation de substances psycho-actives : portion d'alcool/jour (> 3dl/jour), drogue (cannabis, cocaïne, héroïne, amphétamines : > 2x/semaine).

### **7. Déroulement de l'étude et investigations prévues**

Cette étude se déroulera au sein du service de médecine nucléaire du CHUV en collaboration avec le Service de psychiatrie générale (PGE) du CHUV. Plus précisément, le recrutement des patients se fera dans la section Karl Jaspers (volet hospitalier à l'hôpital de Cery et volet ambulatoire à la policlinique de Chaudron) ainsi que dans l'unité accueil, observation, crise (AOC) de l'hôpital de Cery.

Cette étude se tiendra sur une période d'environ 18 mois.

Les visites supplémentaires engendrées par cette étude concernent les visites pour les examens PET/CT. Les patients hospitalisés seront accompagnés jusqu'au CHUV pour la réalisation de l'examen PET/CT. Les patients ambulatoires se rendront par leurs propres moyens au CHUV où ils seront accueillis par le technicien en radiologie médicale et/ou le médecin du Service de médecine nucléaire en charge de l'étude. Chaque patient bénéficiera de deux examens PET/CT cérébraux au <sup>18</sup>F-FDG qui s'effectueront au service de médecine nucléaire du CHUV. Le premier aura lieu avant l'introduction du traitement par SSRI, le deuxième durant la 3<sup>ème</sup> semaine (j15-21) après l'introduction du traitement. Le patient sera à jeun d'au moins 4 heures. La prise de SSRI sera reportée juste après la réalisation de l'examen PET/CT. Ensuite, une injection intraveineuse de 150 MBq de <sup>18</sup>F-FDG sera administrée, des

images d'émission centrées sur le cerveau seront acquises à 40 minutes post-injection pour une durée de 20 minutes. Un CT sera acquis pour corriger l'atténuation et pour la coregistration des images. Les images acquises durant l'examen PET/CT seront évaluées par un médecin spécialiste en médecine nucléaire et par un radiologue et donneront lieu à un rapport écrit. Dans le cas improbable où une anomalie suspecte serait découverte, elle serait rapportée directement au médecin psychiatre en charge du patient et à son médecin traitant.

A noter que les données de dosages sériques effectués de routine pour mesurer la concentration plasmatique des métabolites des SSRI pourront être utilisées dans le cadre de la présente étude pour évaluer l'observance thérapeutique (« compliance »).

## **8. Surveillance médicale et rôle du personnel infirmier**

Aucune surveillance médicale supplémentaire n'est prévue dans le cadre de cette étude. Les patients bénéficieront du même suivi médical qu'en l'absence de participation à cette étude.

Aucun travail en sus des activités habituelles n'est prévu pour le personnel infirmier.

## **9. Médicaments**

Prescription de SSRI (citalopram, escitalopram, sertraline, paroxétine) selon les usages en cours au service de psychiatrie générale du CHUV. Aucune médication n'est requise par la participation au présent protocole.

Le protocole n'influençant pas le choix du traitement du patient, si un traitement médicamenteux mentionné au point 6 en tant que critère d'exclusion, devait être prescrit en cours d'étude, deux situations peuvent se présenter:

- prescription avant le 2<sup>ème</sup> PET/CT réalisé à j15±21 : dans ce cas, le patient sort de l'étude et, n'étant pas évaluable au vu des objectifs de l'étude, sera remplacé, de sorte à garder l'objectif de 20 patients prévus par le protocole ;
- prescription après la réalisation du 2<sup>ème</sup> PET/CT : dans ce cas, le patient reste dans l'étude et la réponse clinique sera considérée comme partielle.

La prescription de sédatifs, d'anxiolytiques ou autres médicaments n'est pas considérée comme critère d'exclusion et est autorisée en cours d'étude.

## **10. Evaluation des risques**

### **Risques liés au <sup>18</sup>F-FDG**

Aucun risque n'est attendu du fait de l'injection de <sup>18</sup>F-FDG. Aucune interaction médicamenteuse et aucun effet indésirable grave suite à l'injection intraveineuse de <sup>18</sup>F-FDG n'ont été décrits à ce jour.

### **Dosimétrie**

La dose effective reçue par patient due à l'injection de <sup>18</sup>F-FDG est de 19 µSv/MBq, ce qui correspond à une dose de 2.85mSv pour une activité injectée de 150 MBq. La dose effective totale correspondant aux deux PET au <sup>18</sup>F-FDG est estimée à 5.70 mSv, ce qui est environ 1.7 fois la dose moyenne annuelle d'irradiation reçue en Suisse par habitant (3.4 mSv) et représente 29% de la dose légalement admissible (20mSv) chez les travailleurs exposés professionnellement aux radiations (comme le personnel travaillant dans un service de radiologie ou de médecine nucléaire). Au cours de chaque examen PET/CT, une acquisition CT centrée sur le cerveau sera également réalisée pour corriger l'atténuation liée aux tissus mous des photons émis par le <sup>18</sup>F-FDG. Cette acquisition entraînera une exposition supplémentaire de 0.17 mSv par examen, soit au total 0.34 mSv pour les deux examens prévus. La dose effective totale sera donc de 6.04 mSv (5.7+ 0.34 mSv). A titre indicatif, la dose effective totale pour les

deux PET/CT est inférieure à celle qui serait reçue lors d'un scanner CT du thorax (8 mSv). Le risque de cette exposition additionnelle est considéré comme très faible.

## **11. Obligations de l'investigateur**

### **Conduite de l'étude**

Cet essai clinique sera conduit selon le présent protocole, les recommandations ICH-GCP, et les exigences réglementaires suisses.

Cette recherche clinique inclut l'utilisation de sources radioactives non scellées mais ne nécessite pas d'autorisation de la part de l'OFSP, Division de Radioprotection, car « il s'agit d'examen de routine en médecine nucléaire dans le cadre d'investigations physiologiques effectuées sur des patients avec des produits radiopharmaceutiques autorisés en Suisse » (article 28 al.2 let.c de l'ordonnance sur la radioprotection).

### **Annnonce des effets secondaires graves et des changements de protocole**

Bien que l'administration de <sup>18</sup>F-FDG n'introduise pas de risque majeur ou d'effet secondaire grave prévisible, celle-ci sera effectuée sous contrôle médical strict. Les effets secondaires éventuels seront recueillis dans le cahier d'observation du patient (CRF). L'annonce des effets secondaires graves, les changements du protocole et le rapport final seront annoncés à Swissmedic et à la Commission cantonale d'éthique selon les prescriptions en vigueur.

## **12. Assurance des participants**

Bien que la participation à cette étude n'engendre pas de risque supplémentaire pour les patients, le CHUV s'engage à réparer tout dommage éventuel dans le cadre de cet essai clinique. A cet effet, le CHUV a constitué une auto assurance en responsabilité civile, valable depuis le 01.01.2008, dont une attestation sera demandée pour le présent protocole.

## **13. Traitement des données personnelles**

### **Recueil et gestion des données**

La gestion des données comporte l'inscription des données du patient dans le cahier d'observation (CRF) et l'archivage des données d'imagerie sous forme électronique sur le PACS du CHUV et sur CD-ROM. Les documents papiers seront conservés, dans des classeurs dans un bureau fermé à clé, pour une période de 10 ans après la fin de l'étude. Toute la collecte, l'évaluation et documentation de cette étude sera faite par du personnel médical (médecins, techniciens, physiciens, étudiant) soumis au secret médical et sera traitée de manière confidentielle.

L'accès aux données originales sera autorisé à la Commission d'éthique et aux autorités compétentes dans le cadre d'inspections.

Les données cliniques spécifiques à l'étude ne seront pas utilisées à d'autres fins que celles décrites dans le présent protocole.

### **Publication des résultats et confidentialité**

Les résultats de l'étude seront publiés, l'anonymisation des patients étant respectée (numéro d'inclusion attribué de manière chronologique aux patients inclus dans l'étude). La codification étant connue du personnel médical en charge de l'étude.

## **14. Financement et rétribution**

Cette étude est couverte par le Fonds de service de Médecine nucléaire et par le Fonds du département de psychiatrie rattaché au centre des neurosciences psychiatriques.

Il est prévu un dédommagement pour la réalisation des examens PET/CT, de l'ordre du CHF 50,- octroyés après le premier PET/CT et de CHF 80,- après le second PET/CT. Un dédommagement est

également prévu pour le transport dans le cas où le patient n'est pas hospitalisé pour dépression et se déplacerait par ses propres moyens vers le CHUV. Le dédommagement est proposé soit sous forme de carte de parking d'une valeur de CHF 20 couvrant la durée de réalisation des 2 examens PET/CT soit sous forme de remboursement de frais effectifs d'usage des transports en commun, justificatifs à l'appui.

Les examens PET/CT ne seront pas facturés au patient. Les frais inhérents au suivi normal du patient (pharmacothérapie, hospitalisation, ...) lui seront facturés normalement.

## **15. Références**

1. Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, Miler L, Rusjan P, Bloomfield PM, et al. Brain monoamine oxidase A binding in major depressive disorder: relationship to selective serotonin reuptake inhibitor treatment, recovery, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Dec;66(12):1304-12.
2. Smith GS, Kramer E, Hermann C, Ma Y, Dhawan V, Chaly T, et al. Serotonin modulation of cerebral glucose metabolism in depressed older adults. *Biol Psychiatry*. [Clinical Trial Research Support, N.I.H., Extramural]. 2009 Aug 1;66(3):259-66.
3. Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*. [Meta-Analysis Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011 Jan;36(1):183-206.
4. Zipursky RB, Meyer JH, Verhoeff NP. PET and SPECT imaging in psychiatric disorders. *Can J Psychiatry*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2007 Mar;52(3):146-57.
5. Dougherty DD, Rauch SL. Brain correlates of antidepressant treatment outcome from neuroimaging studies in depression. *Psychiatr Clin North Am*. [Review]. 2007 Mar;30(1):91-103.
6. Kennedy SH, Evans KR, Kruger S, Mayberg HS, Meyer JH, McCann S, et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Jun;158(6):899-905.
7. Hawley CJ, Gale TM, Sivakumaran T. Defining remission by cut off score on the MADRS: selecting the optimal value. *J Affect Disord*. [Validation Studies]. 2002 Nov;72(2):177-84.
8. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Dec 14;169(22):2078-86.
9. Hall EJ, Brenner DJ. Cancer risks from diagnostic radiology. *Br J Radiol*. [Review]. 2008 May;81(965):362-78.
10. Pellet J, Decrat M, Lang F, Chazot L, Tatu P, Blanchon Y, et al. [Description of a sample of 300 MADRS scales on depressive patients]. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1987 Feb;145(2):170-5.

## Formulaire d'information au participant / à la participante

Version du 22.12.2011

*Ce protocole d'étude a reçu un avis positif de la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain en date du 24.02.2012*

<b>Numéro de l'essai clinique</b>	Etude 448/11
<b>Titre de l'essai clinique</b>	Prédiction de la réponse aux SSRI chez les patients avec épisode majeur de dépression par l'étude du métabolisme cérébral par PET/CT au <sup>18</sup> F-FDG.
<b>Promoteur</b>	Prof. J. Prior
<b>Lieu de l'essai</b>	Service de Médecine Nucléaire. CHUV.
<b>Médecin-Investigateur</b>	..

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à la présente étude car vous êtes atteint(e) de dépression pour laquelle votre médecin vous a prescrit un traitement par antidépresseurs.

**Le but principal de l'étude** à laquelle nous vous proposons de participer est d'évaluer le plus tôt possible si les médicaments antidépresseurs qui vous ont été prescrits seront efficaces pour soigner les difficultés dont vous souffrez, grâce à l'imagerie PET/CT au <sup>18</sup>F-FDG ainsi que d'identifier des éléments prédictifs précoces de la réponse au traitement prescrit.

### Informations générales sur l'essai clinique

Cet essai est mené au Service de médecine nucléaire du CHUV, en collaboration avec le Service de psychiatrie générale (sites de Chaudron et Cery) et est réalisé conformément aux lois suisses en vigueur et dans le respect de principes reconnus au plan international.

### Caractère volontaire de la participation

Votre participation à cet essai est volontaire. Renoncer à y prendre part n'aura aucune incidence sur votre suivi médical ultérieur. Le même principe s'applique en cas de révocation de votre consentement initial. Vous pouvez donc renoncer en tout temps à votre participation. Vous n'êtes tenu(e) de justifier ni la révocation de votre consentement ni un désistement éventuel. En cas de révocation, les données recueillies jusqu'alors continueront toutefois à être utilisées.

### Déroulement de l'essai

Cette étude sera réalisée dans le Service de médecine nucléaire du CHUV et inclura 20 patients. La durée de votre participation à cette étude est d'environ 3 mois.

Avant de débiter les examens nécessaires à cette étude, vous aurez bénéficié d'un entretien avec votre médecin psychiatre. Lors de cet entretien, vous serez informé(e) oralement du déroulement de cette étude et vous aurez reçu une copie du présent document. Un délai d'au moins 24h sera respecté avant de recevoir votre consentement.

En plus du traitement habituel prescrit par votre médecin, cette étude comporte deux examens d'imagerie de votre cerveau (PET/CT au  $^{18}\text{F}$ -FDG) d'une durée d'environ 2 heures chacun, permettant d'évaluer les changements produits par ce traitement.

Cependant, en cours d'étude, il se peut que votre médecin estime nécessaire de vous prescrire un traitement médicamenteux qui soit incompatible avec la réalisation de la présente étude, auquel cas, votre participation à l'étude serait terminée et le second examen PET/CT serait annulé. Ceci, sans que cela ne change nullement l'attention qui sera portée à votre prise en charge.

Il se peut que le suivi à long terme, par exemple à 2 ans, de l'efficacité du traitement par antidépresseurs fasse l'objet d'une étude complémentaire. Dans ce cas, nous nous permettrions de vous recontacter, avec votre autorisation.

**Examens PET/CT** réalisés au Service de médecine nucléaire au CHUV à Lausanne : le premier examen PET/CT aura lieu juste avant de débiter le traitement d'antidépresseurs (SSRI) et le second, au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine après le début de votre traitement.

Si vous êtes hospitalisé pour votre dépression, un transport accompagné sera organisé jusqu'au CHUV. Si vous n'êtes pas hospitalisé, vous serez pris en charge à votre arrivée au CHUV, par un membre du personnel du Service de médecine nucléaire

Lorsque vous vous présentez pour l'examen PET/CT, vous devrez être à jeun depuis au moins 4 heures avant l'examen, sans prise de médicament le matin, mais vous pourrez boire de l'eau à volonté. Vous pouvez apporter le traitement par antidépresseurs avec vous, de sorte à le prendre lorsque l'examen PET/CT est terminé.

Un cathéter (petit tuyau en plastique) sera inséré dans une des veines de votre bras afin d'y administrer un analogue faiblement radioactif du glucose (le  $^{18}\text{F}$ -FDG) qui ne provoque pas d'effets secondaires. Après 40 minutes durant lesquelles vous devrez rester au repos, des images seront enregistrées par le PET/CT pour une durée de 20 minutes. Au cours de cet examen, vous devrez rester allongé sur le dos, le plus immobile possible, pendant que vous passerez au centre d'un tunnel court. Pour cette raison, il est important de préciser aux médecins que vous verrez si vous êtes claustrophobe. En cas de doute, une visite préalable avec le médecin peut être organisée.

### **Obligations incombant au participant et au médecin-investigateur**

En tant que participant(e) à l'essai clinique, vous êtes tenu(e) :

- de suivre les instructions médicales de votre médecin-investigateur et de vous conformer au plan de l'étude ;
- d'informer précisément votre médecin-investigateur des effets indésirables consta-

tés ;

- d'informer votre médecin-investigateur d'un traitement concomitant prescrit par un autre médecin et de la prise de médicaments ; font également partie des médicaments toutes les préparations que vous avez achetées vous-même, qui sont disponibles sans ordonnance et/ou rattachées à une médecine alternative (herbes, plantes, essences homéopathiques et spagyriques, produits thérapeutiques asiatiques, denrées alimentaires spéciales et vitamines).

Pour sa part, l'investigateur peut également décider de vous exclure de l'étude dans l'intérêt de votre santé.

### **Avantages pour les participants**

Il n'est attendu aucun avantage direct pour le patient qui participera à cet essai clinique, néanmoins d'autres personnes pourraient profiter des résultats de cette étude.

Dans le cas peu vraisemblable où l'imagerie révélerait une anomalie, le médecin en charge de votre suivi, ainsi que votre médecin traitant en seraient informés, afin d'effectuer des examens complémentaires.

### **Risques attendus**

Cette étude ne présente que des risques supplémentaires faibles par rapport à la prise en charge que vous auriez si vous ne participiez pas à cette étude. En effet, vous bénéficiez du traitement par antidépresseurs initialement prévu, que vous acceptiez ou non de faire les examens PET/CT.

**Les risques liés au PET/CT** : la dose totale d'irradiation reçue durant cette étude correspond à une fois et demie la dose moyenne d'irradiation naturelle reçue annuellement en Suisse par chaque habitant (4.0 mSv). A titre de comparaison, la dose totale pour les 2 examens PET/CT est inférieure à celle reçue lors d'un scanner du thorax. Le risque lié à une telle exposition est considéré comme très faible.

**Les risques liés à l'injection de <sup>18</sup>F-FDG** : il n'y a pas d'effets indésirables liés à l'injection du <sup>18</sup>F-FDG (analogue du glucose, équivalent à du sucre).

**Les risques pour les femmes en âge de procréer** : la grossesse et l'allaitement sont une contre-indication à la participation à l'étude. Si vous êtes une femme enceinte ou que vous allaitez, vous ne devez pas participer à cette étude. Un test de grossesse sera réalisé systématiquement chez les femmes en âge de procréer. En cas de positivité, l'examen PET/CT ne pourrait être réalisé.

### **Découvertes pertinentes**

Le médecin-investigateur s'engage à vous informer de toute découverte pouvant nuire à votre avantage ou à la sécurité de l'étude et donc influencer sur votre consentement à participer à l'essai clinique. Ces informations vous seront communiquées par écrit le cas échéant.

### **Confidentialité des données**

Des données personnelles vous concernant sont recueillies pendant l'essai clinique et traitées de manière confidentielle par du personnel médical soumis au secret médical.

Les membres des autorités compétentes procédant à des inspections peuvent consulter les données brutes vous concernant de même que la Commission d'éthique compétente. Reste que leur confidentialité est strictement garantie pendant toute la durée de l'étude, lors des contrôles précités et votre nom ne pourra donc en aucun cas être publié dans des rapports ou des publications qui découleraient de cet essai clinique.

### **Frais**

Il n'y aura aucun frais financier supplémentaire vous incombant ou incombant à votre assurance par votre participation à cette étude. Les examens d'imagerie PET/CT réalisés pour cette étude seront pris en charge par les Services de médecine nucléaire du CHUV. Le traitement par antidépresseurs est à charge de votre assurance de même que votre hospitalisation si vous deviez être hospitalisé. Le reste des frais d'investigation sont à la charge de votre assurance et sont les mêmes que si vous ne participiez pas à cette étude.

### **Dédommagement**

Pour la réalisation des examens PET/CT, un dédommagement de CHF 50,- vous sera octroyé après le premier PET/CT et CHF 80,- après le second PET. Un dédommagement pour les frais de transport depuis votre lieu de domicile au CHUV pour la réalisation des examens PET/CT est prévu soit sous forme de carte de parking d'une valeur de CHF 20 couvrant la durée de réalisation des 2 examens PET/CT soit sous forme de remboursement de frais effectifs d'usage des transports en commun, justificatifs à l'appui.

Si vous êtes hospitalisé pour votre dépression, le transport jusqu'au CHUV sera organisé pour vous et pris en charge par les responsables de l'étude.

### **Réparation des dommages subis**

Tout dommage éventuel lié à la participation à cette étude est couvert par l'auto-assurance en responsabilité civile de l'Etat de Vaud. Si pendant ou à la l'issue de cette étude, vous deviez souffrir de problèmes de santé ou constater des dommages d'une autre nature, veuillez vous adresser au Prof. J. Prior au 021 314 43 52 (médecin investigateur) qui engagera pour vous la procédure requise.

### **Interlocuteurs**

N'hésitez pas à poser toutes questions vous venant à l'esprit avant et pendant l'étude, le médecin responsable y répondra volontiers. En cas de besoin, vous pouvez aussi atteindre pendant les heures ouvrables le Prof. J. Prior au numéro de téléphone 021 314 43 52. En cas d'absence ou en dehors des heures ouvrables, vous pouvez atteindre le médecin de garde pour la Médecine Nucléaire au numéro de téléphone 021 314 11 11.

Madame, Monsieur,

Veuillez lire attentivement ce formulaire.

N'hésitez pas à poser des questions si certains aspects vous semblent peu clairs ou si vous souhaitez obtenir des précisions.

### Formulaire de consentement éclairé

*Ce protocole d'étude a reçu un avis positif de la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain en date du 24.02.2012*

<b>Numéro de l'essai clinique</b>	Etude 448/11
<b>Titre de l'essai clinique</b>	Prédiction de la réponse aux SSRI chez les patients avec épisode majeur de dépression par l'étude du métabolisme cérébral par PET au <sup>18</sup> F-FDG.
<b>Promoteur</b>	Prof. J. Prior, Service de Médecine Nucléaire, CHUV, rue du Bugnon 46, CH-1011 Lausanne
<b>Lieu de l'essai</b>	Service de Médecine Nucléaire. CHUV.
<b>Médecin-Investigateur</b>	

Patient/e :            Homme            Femme

Nom et prénom : .....

Date de naissance : ...../ ...../ .....

- Je déclare avoir été informé(e), oralement et par écrit, par le médecin signataire des objectifs et du déroulement de l'étude précitée, des effets présumés, des avantages et des inconvénients possibles ainsi que des risques éventuels.
- Je certifie avoir lu et compris l'information écrite aux patients qui m'a été remise sur l'étude précitée (« Formulaire d'information au/ à la patient/e »), datée du 22.12.2011. J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées en relation avec ma participation à cet essai clinique. Je conserve l'information écrite aux patients et reçois une copie de ma déclaration écrite de consentement.
- J'ai disposé de suffisamment de temps pour prendre ma décision quant à la participation.
- Je suis informé(e) que l'auto-assurance en responsabilité civile de l'état de Vaud couvre les dommages éventuels découlant de l'étude.
- J'accepte que les spécialistes compétents du mandataire de l'étude, les représentants des autorités et de la Commission d'éthique cantonale puissent consulter mes données brutes, afin de procéder à des examens et à des contrôles, à condition toutefois que leur confidentialité soit strictement assurée.

- Je prends part de façon volontaire à cette étude clinique. Je peux, à tout moment et sans avoir à fournir de justification, révoquer mon consentement à participer à cette étude, sans pour cela subir quelque inconvénient que ce soit dans mon suivi médical ultérieur.
- Je suis conscient(e) du fait que les exigences et les restrictions mentionnées dans l'information aux patients devront être respectées pendant la durée de l'étude. Le médecin-investigateur peut m'exclure à tout moment de l'essai clinique dans l'intérêt de ma santé. De mon côté, je m'engage à informer le médecin-investigateur de tout traitement concomitant auprès d'un autre médecin ainsi que de la prise de médicaments (prescrits par le médecin ou achetés par moi-même).

<b>J'accepte, de participer à l'étude sur l'effet du traitement sur le métabolisme cérébral par PET/CT au <sup>18</sup>F-FDG :</b>	<b>Oui</b> <input type="checkbox"/>
	<b>Non</b> <input type="checkbox"/>

<b>Lieu, date</b> .....	<b>Signature du patient/de la patiente</b> .....
----------------------------	---

<b>J'accepte d'être recontacté ultérieurement pour participer à l'évaluation de la réponse à long terme du traitement par antidépresseurs.</b>	<b>Oui</b> <input type="checkbox"/>
	<b>Non</b> <input type="checkbox"/>

<b>Lieu, date</b> .....	<b>Signature du patient/de la patiente</b> .....
----------------------------	---

**Attestation du médecin-investigateur :** J'atteste par ma signature avoir expliqué à ce/cette patient/e la nature, l'importance et la portée de l'étude. Je déclare satisfaire à toutes les obligations en relation avec cet essai clinique. Si je devais prendre connaissance, à quelque moment que ce soit durant la réalisation de l'étude, d'informations susceptibles d'influer sur le consentement du/de la patient/e à participer à l'étude, je m'engage à l'en informer immédiatement.

<b>Lieu, date</b> .....	<b>Signature du médecin-investigateur</b> .....
----------------------------	--





Initiales du patient : \_\_\_\_\_

### CRITERES D'INCLUSION

Critère	Oui	Non
Age 18-65 ans		
Episode majeur de dépression unipolaire (F32.2, selon la CIM 10) nécessitant un traitement par SSRI		
MADRS >28		

Formulaire de consentement signé

Date de signature : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

### CRITERES D'EXCLUSION

Critère	Oui	Non
Claustrophobie ne permettant pas au patient de rester 20 minutes dans le scanner PET/CT		
Grossesse		
Toute maladie organique ou persistance d'utilisation/dépendance aux substances pouvant affecter la fonction cérébrale (mémoire, niveau de conscience, capacités cognitives)		
Toute maladie psychotique avec rupture prononcée dans la réalité, de façon chronique ou intermittente, telle que la schizophrénie, la désillusion, ou la maladie bipolaire maniaque (type I) à l'exception de symptômes psychotiques congruents à l'humeur dépressive, en accord avec les critères diagnostiques de l'épisode dépressif sévère selon la CIM 10		
Toute condition dont le bénéfice, la réponse au traitement serait improbable ou dont le traitement serait contre-indiqué		
Présence d'un risque suicidaire aigu jugé incompatible avec le fait de devoir effectuer un PET/CT scan au CHUV ; tentamen récent ; antécédents d'absence de réponse au traitement de l'étude		
Autres traitements (hormis les SSRI administrés dans le cadre de l'étude). Ex : substances à action sérotoninergique (IMAO, sumatriptan ), cimétidine, pimozide, tryptophane, tizanidine, thioridazine, lithium ainsi que toutes médications à action anti-dépressive		
Exempt de traitement par SSRI de 15 jours avant le début de l'étude (5 semaines pour la fluoxétine)		
Consommation de substances psycho-actives (alcool, drogues etc..)		

### PARTICIPATION A UN AUTRE PROJET DE RECHERCHE CLINIQUE

Oui	Non



Initiales du patient : \_\_\_\_\_

## DONNEES DE BASE DU PATIENT CONCERNANT SA DEPRESSION

### 1<sup>er</sup> épisode de dépression unipolaire diagnostiqué

Date : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Durée : \_\_\_\_\_

Sévérité (score MADRS) : \_\_\_\_\_

Préciser si épisode léger, moyen, majeur : \_\_\_\_\_

### Récidives des épisodes dépressifs

Préciser si épisode léger, moyen, majeur : \_\_\_\_\_

Fréquence, durée et sévérité (score MADRS) : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### Dernier épisode dépressif

Date : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Durée : \_\_\_\_\_

Sévérité (score MADRS) : \_\_\_\_\_

Préciser si épisode léger, moyen, majeur : \_\_\_\_\_

Antécédents de traitement antidépresseur :

OUI	NON

Si oui,

Quelle catégorie (SSRI, IMAO, ATC, ISRNA, IRSNa): \_\_\_\_\_

Dose : \_\_\_\_\_

Durée du traitement : \_\_\_\_\_

Résultats obtenus : score MADRS avant traitement: \_\_\_\_; score MADRS après traitement \_\_\_\_

### Episode dépressif en début d'étude

Score de dépression selon l'échelle d'évaluation MADRS au début de l'étude et avant le traitement par SSRI: \_\_\_\_\_

Date de début du traitement par SSRI : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Type de SSRI: \_\_\_\_\_

Dose : \_\_\_\_\_



Initiales du patient : \_\_\_\_\_

## HISTOIRE MEDICALE

Anamnèse : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



Initiales du patient : \_\_\_\_\_

## EVALUATION DE LA DEPRESSION AVANT LA REPOSE CLINIQUE

GRILLE MADRS SELON 10 ITEMS :

	0	2	4	6
<b>1. Tristesse apparente</b>				
<b>2. Tristesse décrite</b>				
<b>3. Tension intérieure</b>				
<b>4. Sommeil réduit</b>				
<b>5. Appétit réduit</b>				
<b>6. Difficultés de concentration</b>				
<b>7. Lassitude</b>				
<b>8. Incapacité à ressentir</b>				
<b>9. Pensées pessimistes</b>				
<b>10. Pensées suicidaires</b>				



Initiales du patient : \_\_\_\_\_

**1) Première évaluation MADRS avant le début du traitement aux SSRI (juste avant le premier PET)**

Date : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Heure : \_\_ h \_\_

Répartition des points par item :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0										
2										
4										
6										

Score total obtenu : \_\_\_\_\_ points

**2) Deuxième évaluation MADRS dans la 3<sup>ème</sup> semaine suivant le début du traitement (date du second PET)**

Date : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Heure : \_\_ h \_\_

Répartition des points par item :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0										
2										
4										
6										

Score total obtenu : \_\_\_\_\_ points



Initiales du patient : \_\_\_\_\_

### EVALUATION DE LA REPONSE CLINIQUE

#### 3) Evaluation MADRS mesurant la réponse clinique à 3 mois après le début du traitement

Date : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Heure : \_\_ h\_\_

Répartition des points par item :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0										
2										
4										
6										

Score total obtenu : \_\_\_\_\_ points



Initiales du patient : \_\_\_\_\_

## RESULTATS DES AUTO-EVALUATIONS DE BECK

### Auto-évaluation de Beck avant le début du traitement aux SSRI (juste avant le premier PET)

Niveau de dépression :

- Minimal (0-11)
- Léger (12-19)
- Modéré (20-27)
- Sévère (28-63)

### Auto-évaluation de Beck dans la 3<sup>ème</sup> semaine suivant le début du traitement (date du second PET)

Niveau de dépression :

- Minimal (0-11)
- Léger (12-19)
- Modéré (20-27)
- Sévère (28-63)

### Auto-évaluation de Beck à 3 mois après le début du traitement

Niveau de dépression :

- Minimal (0-11)
- Léger (12-19)
- Modéré (20-27)
- Sévère (28-63)



Initiales du patient : \_\_\_\_\_

### EVALUATION DES EXAMENS PET/CT

#### PREMIER EXAMEN PET-CT CEREBRAL AU <sup>18</sup>F-FDG (avant le traitement par SSRI)

Date : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Heure : \_\_ h \_\_

Résultats:

---



---



---

Régions cérébrales	L/R	BA	Coordonnées			Voxels	Z score
			x	y	z		

(L/R, Left/Right ; BA, Brodmann area ; S.D., standard deviation)

#### Suivi des signes vitaux au cours de l'administration du <sup>18</sup>F-FDG

Descriptif	Heure : __ h __				
T.A.					
F.C.					
(autre) :					
(autre) :					



Initiales du patient : \_\_\_\_\_

DEUXIEME EXAMEN PET-CT CEREBRAL AU <sup>18</sup>F-FDG (durant la 3<sup>ème</sup> semaine après début du traitement)

Date : \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Heure : \_\_ h \_\_

Résultats:

---



---



---



---

Régions cérébrales	L/R	BA	Coordonnées			Voxel s	Z score	Moyenne (S.D.)		
			x	y	z			Pré-traitement	Post-traitement	Changement

(L/R, Left/Right ; BA, Brodmann area ; S.D., standard deviation)

**Suivi des signes vitaux au cours de l'administration du <sup>18</sup>F-FDG**

Descriptif	Heure : __ h__				
T.A.					
F.C.					
(autre) :					
(autre) :					



Initiales du patient : \_\_\_\_\_

### TRAITEMENT (autre que le traitement par SSRI)

Nom	Indication	Date de début	Date de fin	Dose	Voie d'administration

### EFFETS SECONDAIRES (autres que les éventuels effets relevés lors de l'administration du <sup>18</sup>F-FDG)

Descriptif	Date de début	Date de fin (si connue)	Common Toxicity Criteria (sévérité)	Traitement (oui/non). Si oui, le reporter ci-dessous	Remarque éventuelle



Commission cantonale  
d'éthique de la recherche  
sur l'être humain  
Rue César-Roux 19  
1005 Lausanne

Prof. R. Darioli  
Président

Secrétariat  
Tél. 021 314 5598/5601/8622  
Fax 021 314 76 01  
E-mail: [secretariatcervd@unil.ch](mailto:secretariatcervd@unil.ch)

Sous-Commission III  
Président Prof. F. Stiefel  
Tél. 021 314.02.34  
E-mail : [lila.vammacigno@chuv.ch](mailto:lila.vammacigno@chuv.ch)

Prof. John Prior, PhD MD  
Chef de service  
Bâtiment hospitalier  
Rue du Bugnon 46  
1011 Lausanne

Lausanne, le 24 février 2012  
FS/lv

---

### Avis de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain

---

Monsieur,

Après réception des réponses à nos questions du 5 décembre 2011, ainsi que des documents révisés et désignés ci-après, la CE vous fait part de son avis :

**Protocole 448/11 : Prédiction de la réponse aux SSRI chez les patients avec épisode majeur de dépression par l'étude du métabolisme cérébral par PET/CT au F-FDG**

**Investigateur(trice) responsable:**

Prof. John Prior, PhD MD  
Chef de service, Bâtiment hospitalier, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne

Documents reçus le 10 février 2012:

1. Lettre datée du 10 février 2012
2. Protocole de recherche, version modifiée du 22.12.2011
3. Feuille d'information et consentement au patient, version modifiée du 22.12.2011

**Copie :** Mme Anne-Sylvie Fontannaz, Pharmacien cantonal, Service de la santé publique,  
Rue Cité-Devant 11, 1014 Lausanne

**Type de procédure:**

- procédure ordinaire       ré-évaluation       procédure ordinaire CED  
 procédure simplifiée       Avis présidentiel       Avis présidentiel CEL

**La Commission arrête l'avis suivant:**

- positif**<sup>1</sup>  
 **avis conditionnel**<sup>2</sup> (conditions à remplir avant approbation)  
     Les documents révisés seront réévalués en procédure ordinaire (nombre de copies: 13)  
     Révision des documents et information écrite à la Commission d'éthique (nombre de copies: 1)  
 **négatif**<sup>3</sup> (motivé)  
 **avis justifié de ne pas entrer en matière**<sup>4</sup>

.....  
signifie

<sup>1</sup> L'étude peut être soumise aux autorités fédérales compétentes (Swissmedic / OFSP / OFEFP) pour notification. L'étude peut être entreprise (s'il s'agit d'une étude non régie par la Loi sur les produits thérapeutiques, la Loi sur la transplantation, la Loi relative à la recherche sur les cellules souches ou l'Ordonnance sur la radioprotection).

<sup>2</sup> Les documents concernés doivent être révisés avant soumission à la Commission d'éthique. L'étude ne peut ni débiter ni être notifiée avant d'avoir obtenu l'avis positif de la Commission d'éthique.

<sup>3</sup> Dans sa forme actuelle, l'étude ne peut pas être mise en route.

<sup>4</sup> La CE n'est légalement pas compétente pour évaluer cette étude. Soit une autre CE est habilitée à l'évaluer, soit l'étude ne nécessite pas d'approbation par une CE.

**Remarques :**

- La CE atteste qu'elle accomplit son travail conformément aux recommandations ICH-GCP.
- Veuillez SVP surligner les modifications apportées au document.
- Veuillez SVP retourner à la CE le rapport intermédiaire une fois par année puis le rapport final (cf pages 3-4).
- Droit de recours dans le cadre de la Commission d'éthique.
- L'avis s'applique également aux autres investigateurs(trices) mentionné(e)s dans la demande d'évaluation qui travaillant dans des sites de recherche relevant du champ de compétence de la CE (doivent figurer sur une liste séparée).



Prof. Friedrich Stiefel  
Président de la Sous-Commission III



Commission cantonale  
d'éthique de la recherche  
sur l'être humain  
Rue César-Roux 19  
1005 Lausanne

## FORMULAIRE DE RAPPORT INTERMEDIAIRE

**Numéro et titre du protocole : Protocole 448/11 : Prédiction de la réponse aux SSRI chez les patients avec épisode majeur de dépression par l'étude du métabolisme cérébral par PET/CT au F-FDG – Travail de Master de Mme Marie Khawam**

**Investigateur principal**

Nom, prénom, titre : Prior John

Fonction : professeur, chef de service

Adresse : Bâtiment hospitalier, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne

**Sur votre site :**

Date de la première visite du premier patient: .....

Nombre total de patients inclus à ce jour : .....

Nombre d'échecs à l'inclusion: .....

Nombre de drop-out à ce jour: .....

Date présumée de la fin de l'étude: .....

Y a-t-il eu des incidents/effets indésirables graves pendant l'étude?  oui  non

Si OUI, lesquels? .....

.....

Conclusions qui peuvent être tirées de l'étude à ce stade: .....

.....

.....

**En cas d'étude multicentrique :**

Date présumée de la fin de l'étude entière: .....

Date: ..... Signature de l'investigateur: .....

**A retourner au:** Prof. Roger Darioli  
Président de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain  
Rue César-Roux 19, 1005 Lausanne

**Date d'acceptation par la Commission cantonale (VD) d'éthique :** 24.02.2012

**Date limite pour le renvoi de ce formulaire :** 24.02.2013



Commission cantonale  
d'éthique de la recherche  
sur l'être humain  
Rue César-Roux 19  
1005 Lausanne

## FORMULAIRE DE RAPPORT FINAL

**Numéro et titre du protocole : Protocole 448/11 : Prédiction de la réponse aux SSRI chez les patients avec épisode majeur de dépression par l'étude du métabolisme cérébral par PET/CT au F-FDG – Travail de Master de Mme Marie Khawam**

**Date d'acceptation par la Commission cantonale (VD) d'éthique : 24.02.2012**

Nom, prénom, titre : Prior John Professeur

Fonction : Chef de service

Adresse : Bâtiment hospitalier, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne

Date de la fin de l'étude sur votre site (date de la dernière visite du dernier patient) : .....

L'étude a-t-elle été annulée avant inclusion de sujets/patients ou arrêtée en cours de route ?

oui

non

Si OUI, pourquoi? : .....

### Sur votre site :

a) quel est le nombre de patients/sujets inclus : .....

b) quel est le nombre d'échecs à l'inclusion : .....

c) quel est le nombre de drop-out en cours d'étude : .....

d) quel est le nombre de patients/sujets ayant complété l'étude : .....

e) Y a-t-il eu des incidents/effets indésirables graves pendant l'étude?  oui  non

Si OUI, lesquels?

.....  
.....

Conclusions qui peuvent être tirées de l'étude à votre niveau :

.....  
.....  
.....

En cas de publication, prière d'adresser un tiré-à-part

En cas d'étude multicentrique, celle-ci est-elle encore en cours ?  oui  non

Date présumée de la fin de l'étude: .....

Date: ..... Signature de l'investigateur: .....

A retourner au: Prof. Roger Darioli  
Président de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain  
Rue César-Roux 19, 1005 Lausanne