

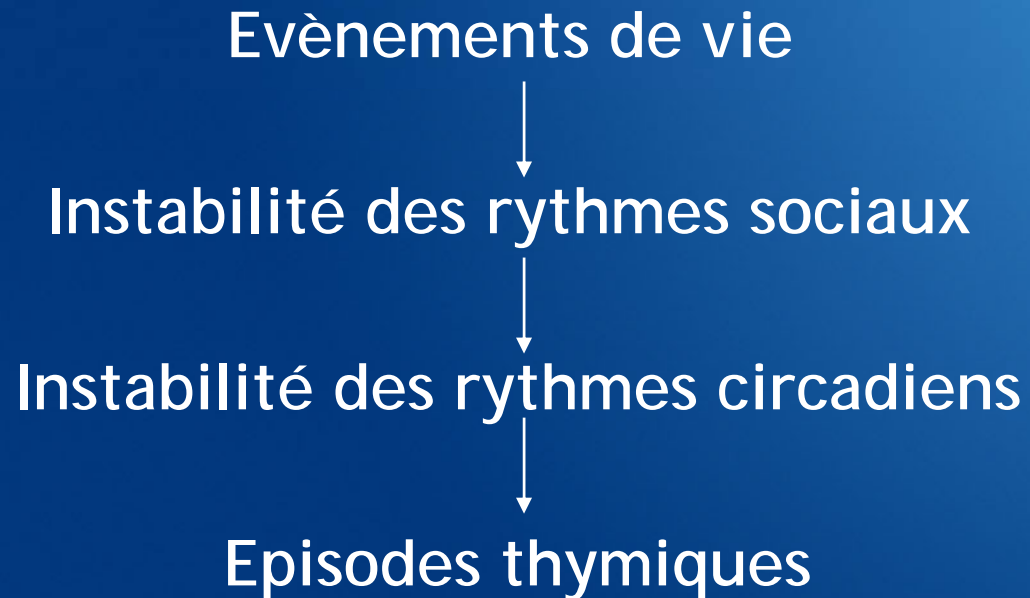
---

# D-RHYTHM

Relations entre rythmes sociaux  
et dépression traitée par VALDOXAN

Emmanuelle Corruble

# Le modèle des «Zeitgebers»



—————→ *Corollaire*  
Régularité des rythmes sociaux:  
Effet protecteur et thérapeutique  
pour les épisodes thymiques

# La thérapie centrée sur les rythmes sociaux (SRT)

## Les principes

---

- Régularisation des rythmes sociaux quotidiens
- Identification et gestion des facteurs précipitants des perturbations de ces rythmes sociaux

# La thérapie centrée sur les rythmes sociaux (SRT)

## Le déroulement

---

- Individuelle
- De type comportemental
- Objectifs réalistes et adaptés à chaque patient
  
- Auto-évaluation quotidienne de 5 temps essentiels:
  - lever
  - premier contact avec un tiers
  - début d'activité (travail, école, famille)
  - dîner
  - Coucher
  
- SRM-5



# La thérapie centrée sur les rythmes sociaux (SRT)

## Les résultats

---

Effacité dans les troubles bipolaires:

- phase aiguë
- prévention des rechutes

*Frank et al. Arch Gen Psychiatry 2005, Milkowitz et al. Arch Gen Psychiatry 2007*

# La thérapie centrée sur les rythmes sociaux (SRT)

---



Troubles dépressifs unipolaires ???

# D-RHYTHM : Objectif

---

Relations entre rythmes sociaux  
et

dépression unipolaire  
traitée par VALDOXAN,

en lien avec le modèle  
des « zeitgebers »?

# D-RHYTHM : Plan expérimental

---

- Etude prospective ouverte naturaliste, multicentrique, de phase IV, 8 semaines
- 1200 patients déprimés
- 220 psychiatres libéraux ou hospitaliers en France

# D-RHYTHM : Patients

---

- > 18 ans
- Ambulatoire
  
- Episode dépressif majeur (EDM) actuel  
**d'intensité modérée à sévère**
  - ↪ CGI-S  $\geq 4$  (au moins « modérément malade »)
  - ↪ QIDS-C16  $\geq 16$
- **Nécessitant un nouveau traitement antidépresseur**
  
- **Consentement éclairé écrit**

# D-RHYTHM: Médicament à l'étude

## Agomélatine : VALDOXAN®

Agoniste mélatonnergique et antagoniste 5HT<sub>2C</sub>

+ ↓  
MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub>

- ↓  
5-HT<sub>2C</sub>

Action positive de synchronisation des rythmes circadiens  
par avance de phase

### ✓ Modalités d'administration

- Per os, en prise unique au coucher
- Dose flexible : 25 à 50 mg/jour
  - ↪ 25 mg/jour avec possibilité d'augmenter la dose à 50 mg/jour,  
après S2 si amélioration insuffisante

# D-RHYTHM: Autres médicaments

---

- **Traitements tolérés :**

- Benzodiazépines seulement si ttt >4 semaines: poursuite du traitement à la même dose

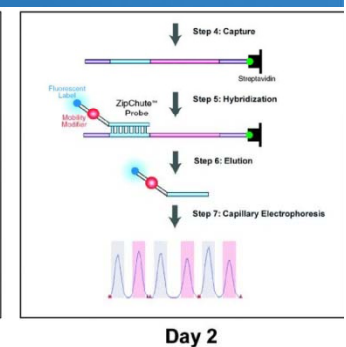
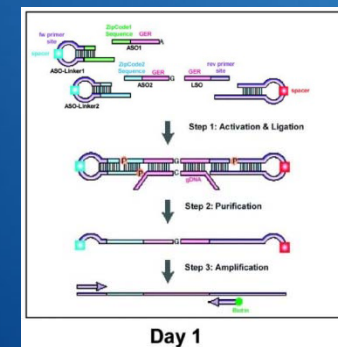
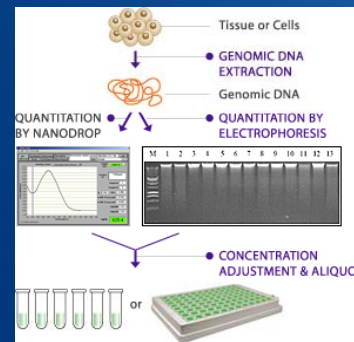
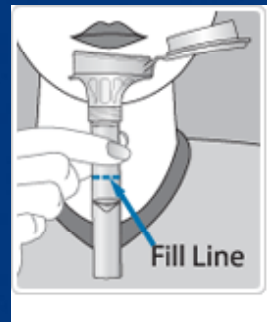
- **Traitements interdits :**

- Tous les autres traitements psychotropes

# D-RHYTHM

	S0	S2		S8	SE
SRM quotidien (carnet patient)	✓	✓		✓	✓
QIDS-C16	✓	✓		✓	✓
CGI-S	✓			✓	✓
CGI-I		✓		✓	✓
QIDS-SR16 (patient)	✓	✓		✓	✓
Appels téléphoniques	S1 et S6				

# D-RHYTHM : Pharmacogénétique



Révéler les variants génétiques (SNPs)... et les confronter à la clinique

*MTNR1A, MTNR1B, CLOCK, CRY1, CRY2, PER2, PER3, HTR2C, SLC6A4/5HTT, AANAT, FKBP5, BDNF, CYP2D6*

# D-RHYTHM+: Etude ancillaire

---

Rythmes sociaux et dépression

traitée par VALDOXAN :

apport de la Social Rhythm Therapy (SRT)  
administrée par téléphone ?

# D-RHYTHM+ : Plan expérimental

---

- Etude contrôlée randomisée comparative, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 8 semaines
- 400 patients déprimés
- 40 investigateurs expérimentés, 30 psychologues
- Comparaison de 2 interventions psychologiques, réalisées par téléphone:
  - Social Rhythm Therapy
  - Intensive Clinical Management

# D-RHYTHM+ : Interventions thérapeutiques

---

**1er groupe** (n=200):

**Valdoxan + Social Rhythm Therapy (SRT)**

**2ème groupe** (n=200):

**Valdoxan + Intensive Clinical Management (ICM)**

# D-RHYTHM+ : Interventions psychologiques

## ➤ SRT : Social Rhythm Therapy

- ↪ Entretiens centrés sur la régularisation des rythmes sociaux
- ↪ 1 fois par semaine
- ↪ Téléphone
- ↪ 30 à 40 minutes

## ➤ ICM : Intensive Clinical Management

- ↪ Entretiens non spécifiques, de type psycho-éducation (dépression et AD)
- ↪ 1 fois par semaine
- ↪ Téléphone
- ↪ 30 à 40 minutes

➤ Randomisation, double aveugle, psychologue indépendant , formation spécifique, supervision

# Avancement de l'étude

---

- 1<sup>ère</sup> inclusion: 10 Octobre
- Nombre d'inclusions :
  - ✓ D-RHYTHM : 75
  - ✓ D-RHYTHM+: 11
- Faisabilité de D-RHYTHM+

---

Merci de votre attention !

# Valorisation D-RHYTHM

**Analyse SR:** 1) différence moyenne (1<sup>ère</sup> semaine) par rapport à heure idéale et 2) amplitude moyenne de variation au cours de la première semaine pour les 5 items et pour la somme des 5 items

## 1° At baseline

- Depression severity and SR at baseline
- Depression symptoms and SR at baseline (suicide, sleep, appetite, cognition, mood, slowing down)
- Socio-demographics and SR
- SDS and SR

## 2° Longitudinal

- Correlation between depression and SR improvement at W2 and W8, relationship between depression response and SR response (categorical)
- SR at baseline predict antidepressant response
- SR early improvement (S2) predicts antidepressant response
- Early antidepressant response predicts SR improvement at W8

3° Genetique : subtyping of patients regarding genotypes for depression responders (y/n) or percentage of improvement, and for SR improvement

4° Liver enzymes and Agomelatine

# Valorisation D-RHYTHM+

---

- 1° SRT vs ICM in depressed patients treated with valdoxan
- 2° Phone support (n=400) vs no phone support (appariement sur age, sex, nb of previous episodes)
- 3° Démographie et Genetique des répondeurs/non répondeurs au phone support