



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année : 2022

Thèse N° : 22

# LA RESISTANCE PHARMACOLOGIQUE AUX ANTIDEPRESSEURS DANS LE TRAITEMENT DU TROUBLE DEPRESSIF MAJEUR

Thèse

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2022*

Par

**Monsieur Youssef LIBIAD**

*Né le 24 Février 1995 à Rabat*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés** : Antidépresseur ; Trouble dépressif majeur ; Pharmacorésistance

**Membres du Jury** :

**Monsieur Samir AHID**

Professeur de Pharmacologie

**Madame Samira SERRAGUI**

Professeur de Pharmacologie

**Monsieur Yassir BOUSSLIMAN**

Professeur de Toxicologie

**Madame Fatima EL OMARI**

Professeur de Psychiatrie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

**Doyen**

Professeur Mohamed ADNAOUI

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**

Professeur Brahim LEKEHAL

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**

Professeur Taoufiq DAKKA

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**

Professeur Younes RAHALI

**Secrétaire Général :**

Mr. Mohamed KARRA

\*Enseignant militaire

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS  
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique **Méd.Chef**  
**Maternité des Orangers**  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- **Dir. du Centre National**  
**PV Rabat**  
Chimie thérapeutique

Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BENRAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique

\*Enseignant militaire

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

**Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie **Directeur HMI**  
**MohammedV**

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale

\*Enseignant militaire

Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Pédiatrie  
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie **Doyen de la FMP Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie-**Directeur Hôp.Cheikh Zaid**  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie

\*Enseignant militaire

Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said

Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

#### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
**Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Affaires Académiques et Estudiantines**  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

\*Enseignant militaire

### Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid

Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Chirurgie - Pédiatrique

\*Enseignant militaire

Pr. BOULAHYA Abdellatif\*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Pr. DOGHMI Nawal

Pr. FELLAT Ibtissam

Pr. FAROUDY Mamoun

Pr. HARMOUCHE Hicham

Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*

Pr. JROUNDI Laila

Pr. KARMOUNI Tariq

Pr. KILI Amina

Pr. KISRA Hassan

Pr. KISRA Mounir

Pr. LAATIRIS Abdelkader\*

Pr. LMIMOUNI Badreddine\*

Pr. MANSOURI Hamid\*

Pr. OUANASS Abderrazzak

Pr. SAFI Soumaya\*

Pr. SOUALHI Mouna

Pr. TELLAL Saida\*

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie Cardio – Vasculaire **Directeur**  
**Hôpital Ibn Sina Marrakech**

Gynécologie Obstétrique

Cardiologie

Cardiologie

Anesthésie Réanimation

Médecine Interne

Microbiologie

Radiologie

Urologie

Pédiatrie

Psychiatrie

Chirurgie – Pédiatrique

Pharmacie Galénique

Parasitologie

Radiothérapie

Psychiatrie

Endocrinologie

Pneumo – Phtisiologie

Biochimie

Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi \*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed \*

Pr. BALOUCH Lhousaine \*

Pr. BENZIANE Hamid \*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual \*

Pr. EL BEKKALI Youssef \*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Noureddine

Pr. HADADI Khalid \*

Pr. ICHOU Mohamed \*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain \*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophtalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

\*Enseignant militaire

Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
Pr. SIFAT Hassan \*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour \*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Biochimie-chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
Pr. AKHADDAR Ali \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

\*Enseignant militaire

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne **Directeur ERSSM**  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie-Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSNGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie

\*Enseignant militaire

Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <b>Vice-Doyen à la Pharmacie</b>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique

\*Enseignant militaire

Pr. ZINE Ali\*

Traumatologie Orthopédie

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss\*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale\*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass\*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad\*

Gynécologie-Obstétrique

Pr. MAKRAM Sanaa\*

Pharmacologie

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef\*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENAZZOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad\*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed\*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

\*Enseignant militaire

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

**PROFESSEURS AGREGES :****JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Hyg.  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Hyg.  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et  
Chirurgie Générale  
Immunologie

**MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et  
Hyg.  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim

Anatomie  
Microbiologie

\*Enseignant militaire

Pr. TAHRI Rajae

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT HICHAM\*  
Pr. BOUKHRIS JALAL\*  
Pr. CHAFRY BOUCHAIB\*  
Pr. CHAHDI HAFSA\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI AMAL\*  
Pr. DOGHMI NAWFAL\*  
Pr. EL LALAOUI SIDI-YASSIR  
Pr. EL ANNAZ HICHAM\*  
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI\*  
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EL KAOUI HAKIM\*  
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN\*  
Pr. EN-NAFAA ISSAM\*  
Pr. HAMAMA JALAL\*  
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB\*  
Pr. HJIRA NAOUFAL\*  
Pr. JIRA MOHAMED\*  
Pr. JNIE NE ASMAA  
Pr. LARAQUI HICHAM\*  
Pr. MAHFOUD TARIK\*  
Pr. MEZIANE MOHAMMED\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES\*  
Pr. MOUZARI YASSINE\*  
Pr. NAOUI HAFIDA\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

\*Enseignant militaire

## **2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <b>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</b>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### **PROFESSEURS HABILITES :**

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

**Mise à jour le 09/04/2021**

**KHALED Abdellah**

**Chef du Service des Ressources Humaines  
FMPR**

\*Enseignant militaire

---

# DÉDICACES

---

**Je dédie ce travail :**

**À mon très cher père, décédé trop tôt**

*Ta gentillesse, ton honnêteté et ta générosité, et surtout le père que tu représentais pour nous, pour moi, nous manquera pour toujours.*

*Grâce à toi j'ai appris le sens de la responsabilité et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

*Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.*

*Ce travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation.*

*اللهم ارحمه رحمةً تسع السماوات والأرض واجعله في جنتك آمناً مطمئناً يارب العالمين.*

**À ma très chère mère**

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit.*

*Tu as toujours su donner le meilleur de toi-même pour mon éducation et ma réussite.*

*Que Dieu le tout puissant t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.*

**À mon frère Marouane**

*Merci d'être à mes côtés pour m'encourager et me soutenir.*

*J'exprime envers toi une profonde admiration, reconnaissance et attachement inconditionnels.*

**À ma sœur Fatima Zahraa**

*Une sœur comme on ne peut trouver nulle part ailleurs.*

*Je te souhaite tout le bonheur du monde.*

**À mon beau-frère Mohammed**

*Pour ta bonté, ta générosité et ton précieux soutien qui m'ont beaucoup touché.*

**À mon neveu Yazid**

*Tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille.*

*Je te souhaite une vie pleine de joie et de réussite.*

**À ma très chère Rita**

*Qui m'a toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.*

*Jamais je n'oublierai les souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble.*

**Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci**

---

# **REMERCIEMENTS**

---

---

*À notre maître et président de jury de thèse*

*Monsieur Samir AHID*

*Professeur de Pharmacologie*

*Permettez-nous de vous présenter nos sincères remerciements pour la  
bienveillance et l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de présider ma  
thèse.*

*Veillez accepter, Monsieur, l'expression de notre haute estime et du grand  
respect que nous vous témoignons.*

---

---

*À notre maître et rapporteur de thèse*

*Madame Samira SERRAGUI*

*Professeur de Pharmacologie*

*Vous nous faites un grand honneur d'avoir acceptée de nous diriger dans ce travail de thèse. Nous vous remercions, Madame, pour le temps que vous nous avez accordé, malgré vos obligations professionnelles.*

*Votre grand savoir, vos orientations éclairantes, votre rigueur et votre disponibilité m'ont beaucoup marqué. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple.*

*Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance pour nous avoir dirigés, encouragés et soutenus dans ce travail.*

---

---

*À notre maître et juge de thèse*

*Monsieur Yassir BOUSLIMAN*

*Professeur de Toxicologie*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous avez apporté en acceptant  
de juger ce travail.*

*Nous sommes très touchés par votre gentillesse et par votre accueil très  
aimable*

*Veillez accepter, Monsieur, l'expression de notre profonde gratitude et notre  
respectueuse considération.*

---

---

*À notre maître et juge de thèse*

*Madame Fatima EL OMARI*

*Professeur de Psychiatrie*

*Nous sommes reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant  
d'être l'un des membres de ce travail de thèse.*

*Nous vous prions, Madame, d'accepter l'expression de notre profonde gratitude  
et de nos sincères remerciements.*

---

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>5-HT</b>	5Hydroxytryptamine (Sérotonine)
<b>5-HT1A</b>	Récepteur de la Sérotonine 1A
<b>ABC</b>	« ATP Binding Cassette » Transporteurs à cassettes liant l'ATP
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>AGNP</b>	Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AMPA</b>	Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid
<b>AMPc</b>	Adenosine 3',5'Monophosphate cyclique
<b>APA</b>	Association Américaine de Psychiatrie
<b>ARN</b>	Acide RiboNucléique
<b>ATC</b>	Anatomical-Therapeutic-Chemical
<b>ATP</b>	Adénosine TriPhosphate
<b>BDI</b>	Inventaire de Dépression de Beck
<b>BDNF</b>	« Brain-Derived Neurotrophic Factor »
<b>BHE</b>	Barrière Hémato-Encéphalique
<b>CANMAT</b>	« Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments »
<b>CES-D</b>	« Center for Epidemiologic Studies-Depression »
<b>CPIC</b>	« Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium »
<b>CREB</b>	« C-AMP Response Element-Binding protein »
<b>CYP-450</b>	Cytochrome P450
<b>DAT</b>	Transporteur de la Dopamine
<b>DSM</b>	« Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders »
<b>DTD</b>	« Difficult-to-Treat Depression »
<b>EAAT</b>	« Excitatory Amino Acid Transporter »
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>FC</b>	Facteur de Conversion
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GABA</b>	« Gamma-AminoButyric Acid »

<b>GPRD</b>	« General Practice Research Database »
<b>GWAS</b>	« Genome-Wide Association Studies »
<b>HAS</b>	Haute Autorité de santé
<b>HDRS</b>	« Hamilton Depression Rating Scale »
<b>HHS</b>	Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
<b>IFN</b>	Interféron
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IMAO</b>	Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase
<b>IRSN</b>	Inhibiteurs de la Recapture de la <i>Sérotonine</i> -Noradrénaline
<b>ISRS</b>	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
<b>MADRS</b>	« Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale »
<b>MAO</b>	MonoAmine Oxydase
<b>MAPK</b>	Mitogen-Activated Protein Kinases
<b>ME</b>	Métaboliseur Extensif
<b>Met</b>	Méthionine
<b>MI</b>	Métaboliseur Intermédiaire
<b>ML</b>	Métaboliseur Lent
<b>MUR</b>	Métaboliseur Ultra-Rapide
<b>NBN</b>	Neuroscience Based Nomenclatur
<b>NET</b>	Transporteur de la norepinephrine
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NMDA</b>	Récepteur au N-méthyl-D-aspartate
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>P-gp</b>	P-glycoprotéine
<b>PKA</b>	Protéine Kinase A
<b>QIDS-C</b>	« Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Clinician »
<b>QIDS-SR</b>	« Quick Inventory of Depressive Symptomatology– Self-Report »
<b>RCP</b>	Résumé des Ccaractéristiques du Produit
<b>REM</b>	Rapid Eye Movement
<b>SERT</b>	Transporteur de la <i>sérotonine</i>

<b>STAR*D</b>	« Sequenced Treatment Alternatives to Relief Depression »
<b>STP</b>	Suivi Thérapeutique Pharmacologique
<b>TDM</b>	Trouble Dépressif Majeur
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor Necrosis Factors $\alpha$
<b>mTORC1</b>	mechanistic Target Of Rapamycin C1
<b>TRD</b>	« Treatment Resistant <i>or</i> Refractory Depression »
<b>UGT</b>	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase
<b>Val</b>	Valine
<b>WFSBP</b>	« World Federation of Societies of Biological Psychiatry »
<b>WHO</b>	« World Health Organization »
<b>WHOCC</b>	« World Health Organization collaborating centre »

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des principaux antidépresseurs .....	25
Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques des antidépresseurs .....	27
Tableau 3 : Posologies recommandées des antidépresseurs dans le TDM .....	47
Tableau 4 : Définitions de la résistance au traitement utilisées en pratique clinique à partir de consensus et de guidelines.....	60
Tableau 5 : Facteurs potentiels de la résistance au traitement dans le TDM .....	64
Tableau 6 : Évaluation de la résistance au traitement dans le TDM .....	83
Tableau 7 : Recommandations pour l'utilisation du STP en pratique clinique.....	92
Tableau 8 : Recommandations posologiques des antidépresseurs tricycliques guidés par les génotypes du CYP2D6 et CYP2C19 (d'après le CPIC) .....	98
Tableau 9 : Recommandations posologiques des ISRS (sauf la fluoxétine) guidés par les génotypes du CYP2D6 et CYP2C19 (d'après le CPIC) .....	100
Tableau 10 : Stratégies thérapeutiques du TDM résistant au traitement.....	102
Tableau 11 : Stratégies de dosage des agents de potentialisation .....	109
Tableau 12 : Résumé des résultats des essais randomisés en double aveugle de la kétamine et de l'eskétamine .....	120

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Évolution typique du TDM et de son traitement (Adapté d'après Kupfer, 1991).....	8
Figure 2 : L'interaction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec des zones cérébrales telles que l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal médian .....	15
Figure 3 : L'effet du stress sur l'expression du BDNF au niveau de l'hippocampe et le cortex préfrontal médian. ....	17
Figure 4 : Classification ATC des antidépresseurs selon l'OMS (adaptée de WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology (WHOCC)) .....	23
Figure 5 : Interactions fonctionnelles entre les systèmes sérotoninergiques (5-HT), noradrénergiques (NE) et dopaminergiques (DA), et leurs cibles postsynaptiques.....	30
Figure 6 : Schéma montrant les trois principaux mécanismes des antidépresseurs impliqués dans la potentialisation de la transmission monoaminergique .....	31
Figure 7 : Les mécanismes de transduction du signal intracellulaire après la stimulation des récepteurs adrénergiques et sérotoninergiques postsynaptiques. ....	36
Figure 8 : Un modèle schématisant les modifications adaptatives du récepteur 5-HT1A après un traitement par ISRS .....	37
Figure 9 : Schéma thérapeutique proposé dans l'étude STAR*D. ....	55
Figure 10 : Représentation de la marge thérapeutique (concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps) .....	87
Figure 11 : Action antidépressive rapide de la kétamine .....	117

# TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
PARTIE I : TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR .....	4
1. Définition .....	5
2. Données cliniques .....	5
2.1. Critères de diagnostic .....	5
2.2. Critères de sévérité .....	6
2.3. Échelles d'évaluation .....	6
2.4. Caractéristiques évolutives .....	7
3. Épidémiologie .....	10
3.1. La prévalence du trouble dépressif majeur.....	10
3.2. La prévalence des tentatives de suicide liées au trouble dépressif majeur.....	11
4. Physiopathologie .....	12
4.1. Hypothèse monoaminergique .....	12
4.2. Dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien .....	13
4.3. Inflammation .....	15
4.4. Neuroplasticité.....	16
4.5. Génétique.....	18
4.6. Épigénétique .....	18
PARTIE II : TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE .....	20
1. Antidépresseurs .....	21
1.1. Historique .....	21
1.2. Classification .....	22
1.3. Pharmacocinétique.....	26
1.4. Mécanismes d'action .....	29
1.4.1. Potentialisation de la transmission monoaminergique .....	29
1.4.2. Mécanismes post-transductionnels.....	35
1.4.3. Délai d'action retardé des antidépresseurs.....	37
1.5. Indication .....	39

1.6.	Contre-indication .....	39
1.7.	Tolérance .....	41
2.	Recommandations de traitement .....	44
2.1.	Modalités de traitement .....	44
2.2.	Choix de l'antidépresseur .....	45
2.3.	Posologies.....	45
2.4.	Durée du traitement .....	48
2.5.	Suivi.....	48
2.6.	Appréciation de la réponse .....	49
2.7.	Arrêt du traitement.....	50
3.	Évaluation de l'efficacité des antidépresseurs .....	50
3.1.	Résultats des méta-analyses.....	51
3.2.	STAR*D : efficacité en vie réelle.....	53
3.2.1.	Design de l'étude.....	53
3.2.2.	Résultats .....	55
<b>PARTIE III : LA RÉSISTANCE PHARMACOLOGIQUE DANS LE TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR .....</b>		<b>57</b>
1.	Le concept de pharmacorésistance dans le trouble dépressif majeur.....	58
1.1.	La dépression résistante ou réfractaire au traitement .....	61
1.2.	La dépression difficile à traiter .....	61
2.	Retentissement fonctionnel et économique.....	63
3.	Facteurs expliquant la résistance pharmacologique .....	63
3.1.	Facteurs cliniques et psychosociaux.....	65
3.1.1.	Âge d'apparition.....	65
3.1.2.	Différence des sexes .....	65
3.1.3.	Sévérité de la maladie .....	66
3.1.4.	Épisodes fréquents et récurrents.....	66
3.1.5.	Comorbidités .....	67
3.1.6.	Antécédents familiaux.....	68
3.1.7.	Événements stressants de la vie .....	68

3.1.8.	Traumatisme de l'enfance.....	68
3.2.	Facteurs pharmacologiques .....	69
3.2.1.	Inadéquation du traitement.....	69
3.2.1.1.	Dose .....	69
3.2.1.2.	Durée.....	70
3.2.1.3.	Non-adhésion médicamenteuse .....	71
3.2.2.	Facteurs pharmacocinétiques .....	72
3.2.2.1.	Cytochromes P450.....	73
3.2.2.2.	P-Glycoprotéine .....	75
3.2.3.	Facteurs pharmacodynamiques .....	76
3.2.3.1.	Transporteur SERT .....	76
3.2.3.2.	Récepteurs 5-HT1A/2A .....	78
3.2.3.3.	Facteur neurotrophique BDNF .....	78
3.3.	Facteurs biologiques .....	79
3.3.1.	Altération des systèmes neuroendocrinien et immunitaire .....	79
3.3.2.	Dysfonctionnement des neurotransmetteurs .....	81
4.	La prise en charge de la résistance pharmacologique .....	82
4.1.	Évaluation de la résistance .....	82
4.2.	Outils d'évaluation et de gestion de la résistance.....	85
4.2.1.	Suivi thérapeutique pharmacologique.....	85
4.2.1.1.	Concept de base .....	86
4.2.1.2.	Utilité du suivi thérapeutique pharmacologique.....	88
4.2.1.3.	Recommandations.....	88
4.2.2.	Pharmacogénétique .....	94
4.2.2.1.	Pharmacogénétique des gènes impliqués dans la pharmacocinétique .....	95
4.2.2.2.	Pharmacogénétique des gènes impliqués dans la pharmacodynamie .....	96
4.2.2.3.	Recommandations.....	96
4.3.	Stratégies de traitement pharmacologique.....	101
4.3.1.	Stratégies d'optimisation de la dose.....	102
4.3.2.	Stratégies de substitution.....	104

4.3.3.	Stratégies de combinaison ou d'association.....	106
4.3.4.	Stratégies de potentialisation.....	108
4.3.4.1.	Antipsychotiques de seconde génération .....	109
4.3.4.2.	Lithium.....	111
4.3.4.3.	Hormones thyroïdiennes .....	112
4.3.5.	Comparaison des stratégies .....	113
4.3.6.	Antidépresseurs à action rapide : Ketamine/Esketamine .....	115
4.3.6.1.	Action antidépressive.....	115
4.3.6.2.	Efficacité clinique .....	117
4.3.6.3.	Profil de tolérance .....	122
CONCLUSION .....		123
RÉFÉRENCES.....		129

---

# **INTRODUCTION**

---

Le trouble dépressif majeur (TDM) est l'une des maladies les plus courantes dans le monde. Il est classé comme la troisième cause d'invalidité dans le monde et contribue largement à la charge mondiale globale de morbidité [1]. Les médicaments antidépresseurs sont couramment utilisés pour traiter le TDM et sont recommandés comme traitement de première intention dans les épisodes dépressifs modérés et sévères selon les recommandations internationales [2]. Les années 50s virent la découverte de ces médicaments et depuis, ils ont été améliorés, mais tout en conservant le même mécanisme d'action basé sur l'hypothèse classique monoaminergique de la dépression [3].

À ce jour, malgré un nombre important de médicaments antidépresseurs disponibles, peu de patients atteignent une rémission clinique. Une large étude nommée STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relief Depression) a évalué le traitement antidépresseur tel qu'il se pratique en clinique courante. Les résultats de cette étude ont montré qu'après un premier traitement antidépresseur, seulement un tiers des patients ont eu une rémission de leurs symptômes dépressifs. Les deux tiers des patients étant résistants aux antidépresseurs [4]. Bien qu'il n'y ait pas de définition universellement acceptée de la résistance à la pharmacothérapie dans le TDM, l'absence de réponse ou la réponse partielle même à un seul traitement antidépresseur adéquat est un indicateur de mauvais pronostic dans la pratique clinique [5]. L'absence de réponse à deux antidépresseurs de dose et de durée adéquates est souvent utilisée pour opérationnaliser la définition de la dépression résistante ou réfractaire au traitement dans les essais cliniques [6-8].

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés à la résistance pharmacologique dans le TDM. Nous commencerons par une première partie dans laquelle nous donnerons un aperçu général des données actuelles sur le TDM, y compris sa définition, son aspect clinique, son épidémiologie et sa physiopathologie. La deuxième partie sera consacrée aux bases de connaissances actuelles sur les traitements antidépresseurs. Nous apporterons par la suite les dernières recommandations internationales pour le traitement pharmacologique du TDM. Cette partie portera également sur l'évaluation de l'efficacité des antidépresseurs basée sur les données des études les plus récentes. Dans la troisième partie, nous traiterons la problématique de la résistance au traitement dans le TDM et nous

détaillerons les facteurs potentiels pouvant expliquer ce phénomène de résistance. Enfin, nous présenterons les différentes stratégies pour la prise en charge des patients pharmaco-résistants en se basant sur les recommandations internationales, les méta-analyses et les essais cliniques les plus récents.

---

# **PARTIE I : TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR**

---

# 1. Définition

Le trouble dépressif majeur (TDM), également appelé trouble dépressif caractérisé, est un trouble de l'humeur. Il est caractérisé par la survenue de manière quotidienne pendant au moins deux semaines d'un ensemble de symptômes responsables d'un changement net du fonctionnement du sujet ; ces symptômes incluent une altération de l'humeur, des changements de cognition, des manifestations végétatives et psychomotrices [9].

Le TDM peut se présenter comme un épisode dépressif majeur isolé, comme il peut comporter des épisodes répétés qui s'intègrent dans le cadre d'un trouble dépressif récurrent. Le TDM se démarque des autres troubles dépressifs, comme le trouble dépressif persistant (anciennement appelé trouble dysthymique), par sa durée et son caractère qui tranche avec le fonctionnement habituel [9].

Toutefois, dans un souci de clarification, nous signalons que le terme "*majeur*" qui est issu de la traduction du terme anglo-saxon "*major*", ne préjuge pas la sévérité de la dépression. Néanmoins, un TDM peut être léger, modéré ou sévère.

## 2. Données cliniques

### 2.1. Critères de diagnostic

Le diagnostic du TDM est clinique. Il est basé sur des critères diagnostiques énoncés dans le Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM) édité par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) [9]. C'est le manuel de référence le plus utilisé à l'échelle internationale pour diagnostiquer les troubles psychiatriques dont le TDM.

Les critères diagnostiques du TDM, selon la cinquième édition du DSM, sont la présence d'au moins 5 des 9 symptômes répertoriés et listés ci-dessous. Les symptômes doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et au moins un des deux symptômes essentiels tel que l'humeur dépressive ou la perte d'intérêt ou de plaisir doit être présent. Ces symptômes entraînent dans la plupart du temps un changement dans le mode fonctionnel habituel.

Symptômes essentiels :

1. Humeur dépressive
2. Perte d'intérêt ou de plaisir (anhédonie)

Symptômes mineurs :

3. Fatigue ou perte d'énergie
4. Perte ou gain de poids significatif
5. Troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie)
6. Agitation ou ralentissement psychomoteur
7. Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité
8. Troubles de la concentration et/ou du processus de prise de décision
9. Idées noires suicidaires

## **2.2. Critères de sévérité**

Le niveau de sévérité du TDM est basé sur le nombre de symptômes présents, la gravité de ces symptômes et le degré d'incapacité fonctionnelle. Ils permettent de classer le TDM en trois niveaux d'après le DSM-V [9] :

- Léger : peu de symptômes, voire aucun, en plus de ceux requis pour poser le diagnostic. Leur intensité est éprouvante mais gérable, et entraînent une altération mineure du fonctionnement social ou professionnel.
- Modéré : le nombre de symptômes, leur intensité et / ou la déficience fonctionnelle se situent entre ceux spécifiés pour « léger » et « sévère ».
- Sévère : le nombre de symptômes est nettement supérieur à celui requis pour poser le diagnostic. Leur intensité est très pénible et ingérable, et interfèrent nettement avec le fonctionnement social et professionnel.

## **2.3. Échelles d'évaluation**

Lors de l'évaluation du TDM, il est important que des échelles validées soient utilisées. Une échelle d'évaluation de la dépression est un instrument de mesure psychiatrique qui

permet d'évaluer la sévérité du TDM ainsi que l'évaluation du degré de réponse après un traitement antidépresseur.

Les échelles les plus fréquemment utilisées correspondent à des listes standardisées de critères diagnostiques qui sont cotées par le clinicien (hétéro-évaluation). Les deux échelles d'hétéro-évaluation les plus largement utilisées pour le TDM sont :

- L'échelle d'évaluation de la dépression d'Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale - HDRS) est l'échelle la plus utilisée dans le monde par les professionnels de santé [10]. Elle a été introduite en psychiatrie clinique dans les années 1960, avec l'avènement des antidépresseurs tels que l'imipramine et la phénelzine [11]. Il existe plusieurs versions de cette échelle, incluant de 17 à 21 items, avec pour chacun d'entre eux, 3 ou 5 choix de réponse en ordre croissant de sévérité.
- Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) publiée en 1979, est la deuxième échelle d'évaluation la plus utilisée [12]. L'échelle MADRS est conçue pour évaluer la gravité des symptômes dépressifs et sensibles aux effets des antidépresseurs. Elle contient 10 items avec pour chacun des paliers de cotation allant de 0 à 6. Comparé au HDRS, le MADRS a plus de précision dans l'estimation de la dépression et a une plus grande capacité à différencier les répondeurs des non-répondeurs aux antidépresseurs [13, 14].

Outre les échelles d'évaluation de la dépression cotées par les cliniciens, il existe également des échelles d'auto-évaluation remplies par le patient lui-même, comme l'inventaire de dépression de Beck (BDI), publié en 1961 [15] et l'échelle CES-D de Radloff, publiée en 1977 [16]. Les échelles d'auto-évaluation sont plus utilisées dans le processus de dépistage et d'épidémiologie du TDM car elles ont l'avantage de pouvoir gérer de grands échantillons avec un coût raisonnable.

## **2.4. Caractéristiques évolutives**

Kupfer et ses collègues ont défini trois phases du TDM, à savoir la phase aiguë, la phase de continuation et la phase d'entretien, correspondant à différents stades de la maladie.

Chacune de ces phases à un objectif de traitement différent. Les différentes étapes évolutives du TDM sont illustrées dans la figure 1.

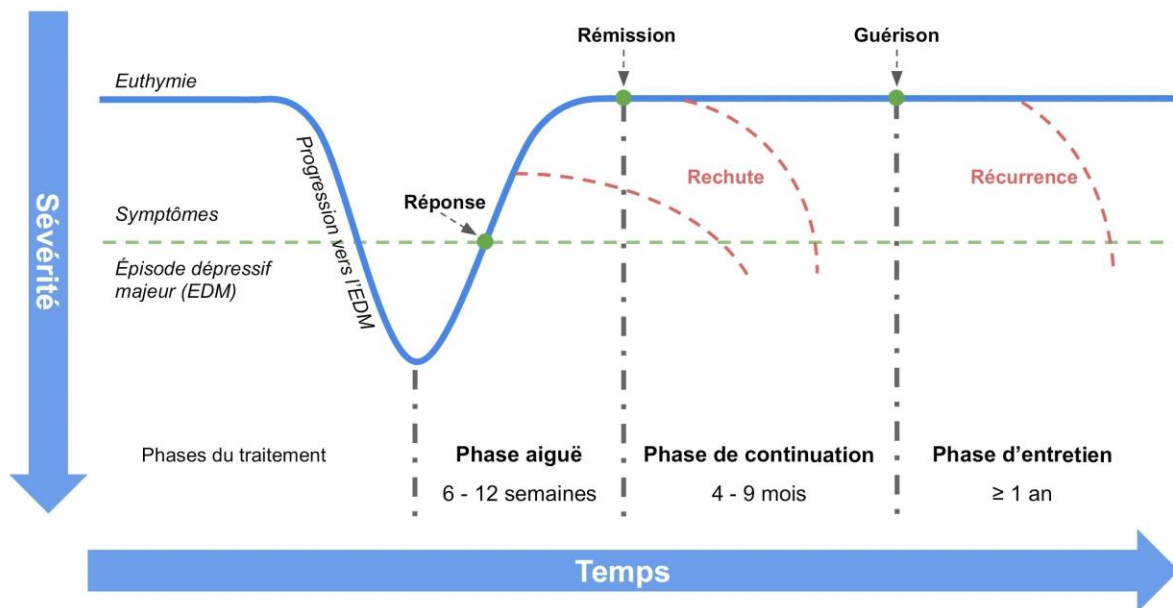


Figure 1 : Évolution typique du TDM et de son traitement (Adapté d'après Kupfer, 1991 [17])

### Phase aiguë :

La phase aiguë du TDM s'étend du début du traitement d'un épisode dépressif majeur jusqu'à l'obtention d'une rémission. Les objectifs de cette phase de traitement consistent à réduire les symptômes dépressifs pendant les premières semaines (réponse) pour obtenir une quasi-absence de symptômes dépressifs (rémission), et une amélioration du fonctionnement et de la qualité de vie [2].

La réponse au traitement est définie comme une diminution  $\geq$  à 50 % du score de la symptomatologie dépressive initiale, après 6 à 8 semaines de traitement antidépresseur, mesurée par des échelles validées d'évaluation de la dépression. Alors qu'une réduction allant de 25 % à 49 % est considérée comme une réponse partielle [18].

La rémission est définie comme une réponse complète à la fin de la phase aiguë du traitement [18]. Le traitement n'est pas une exigence de la définition, la rémission peut parfois

être spontanée [19]. Environ 53 % des cas de TDM non traités, se remettent spontanément dans une année donnée [20]. Le taux de rémission peut dépendre de la gravité du trouble dépressif ; chez les sujets présentant des troubles sévères, le taux de rémission est de 20 à 30 % inférieur à celui de ceux qui ont des troubles d'intensité légère à modérée [20].

Nous parlerons de rémission complète lorsqu'il y a une amélioration d'une ampleur suffisante pour que le patient soit asymptomatique pendant au moins 2 semaines à 6 mois. Une rémission partielle correspond à la période au cours de laquelle est observée une amélioration telle que le patient ne répond plus aux critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur, mais continue de présenter des symptômes minimes. Les symptômes qui persistent chez ces patients sont des symptômes dits résiduels [18, 19].

### **Phase de continuation :**

La phase de continuation (consolidation) du TDM suit la phase aiguë pour préserver et stabiliser la rémission. Les objectifs de cette phase sont la prévention d'une rechute dépressive, l'élimination des symptômes résiduels et la restauration du niveau antérieur du fonctionnement psychosocial et professionnel du patient [2]. La rechute est définie par la réapparition de symptômes qui remplissent l'ensemble des critères d'un épisode dépressif majeur, survenant pendant la période de rémission, donc au cours du même épisode dépressif avant sa guérison [19]. Environ la moitié de tous les patients rechutent après le traitement du premier épisode, et ce risque augmente à chaque épisode (70 % et 90 % après un deuxième et un troisième épisode respectivement) [17].

### **Phase d'entretien :**

La phase d'entretien du TDM suit la guérison de l'épisode qui est définie par le maintien d'une rémission complète pendant une période de temps plus longue [19]. Le traitement d'entretien (prophylactique) vise à prévenir la récurrence de l'épisode dépressif, ainsi qu'à permettre une récupération fonctionnelle complète et durable [21].

La récurrence (récidive) est caractérisée par l'apparition d'un nouvel épisode dépressif majeur après la guérison d'un épisode antérieur [19]. Pour la majorité des personnes qui font

l'expérience d'un premier épisode dépressif, le trouble devient souvent une maladie récurrente tout au long de leur existence. Environ 50 à 85 % des patients qui ont un premier épisode dépressif majeur auront un deuxième épisode [21]. La probabilité d'une récurrence augmente avec le nombre d'épisodes dépressifs antérieurs et la gravité de l'épisode actuel. Le nombre moyen d'épisodes par patient est d'environ quatre, avec une durée moyenne d'environ 14 à 17 semaines par épisode s'il est léger à modéré ou 23 semaines s'il est sévère [22].

### **3. Épidémiologie**

#### **3.1. La prévalence du trouble dépressif majeur**

Dans le monde, plus de 264 millions de personnes de tout âge souffrent de dépression dont 163 millions de personnes souffrent de TDM [1]. Parmi toutes les affections médicales, cette pathologie représente la troisième cause d'invalidité dans le monde [1].

La prévalence mondiale du TDM, rapportée par les enquêtes épidémiologiques réalisées en population générale, est très variable d'une étude à l'autre. Cette variabilité s'explique par des approches méthodologiques différentes ou par des critères diagnostiques différents. Une meilleure estimation de la prévalence mondiale du TDM provient de l'enquête mondiale sur la santé mentale (World Mental Health Survey) [23]. Cette enquête a évalué les critères DSM-IV pour le TDM chez près de 90 000 personnes dans 18 pays de tous les continents. La prévalence moyenne sur 12 mois du TDM était d'environ 5 % à 6 %, tandis que la prévalence à vie était d'environ 11 % à 15 %. Les femmes avaient un risque deux fois plus élevé de développer un TDM que les hommes. Chez les deux sexes, l'âge médian d'apparition du TDM était d'environ 25 ans. La période de risque maximal d'apparition du TDM était entre la mi-fin de l'adolescence jusqu'au début de la quarantaine. La prévalence du TDM sur 12 mois s'est avérée similaire dans dix pays à revenu élevé (5,5 %) et huit pays à revenu faible et intermédiaire (5,9 %), montrant que le TDM n'est pas une conséquence de la pauvreté ou du mode de vie moderne dans les pays développés.

Au Maroc, la première enquête épidémiologique nationale pour déterminer la prévalence des troubles mentaux a été menée en 2005 [24]. Cette enquête a porté sur un

échantillon national de 6000 personnes de plus de 15 ans, réparti entre femmes et hommes. Le TDM présentait la prévalence la plus élevée des troubles mentaux. 26,5 % de la population enquêtée ont vécu au moins un épisode dépressif majeur à un moment donné de leur vie avec une prévalence plus élevée chez les femmes que chez les hommes. En comparaison avec les autres pays, par exemple les États-Unis, la prévalence du TDM au cours de la vie est de 20.6 % [25]. Selon les nouvelles estimations publiées par l'OMS sur la situation de la santé mentale dans le monde pour l'année 2015, il a été révélé que 4,5 % de la population marocaine (soit environ 1,5 million de Marocains) souffrent de dépression [26]. Il est important de noter que ces statistiques ne concernent que les cas cliniques déclarés. L'OMS a rapporté que la dépression représente une part importante d'invalidité au Maroc (7,4 %) [26].

### **3.2. La prévalence des tentatives de suicide liées au trouble dépressif majeur**

Les personnes souffrant de dépression ont une espérance de vie plus courte que celles sans dépression, car les troubles de l'humeur sont fortement associés au risque de suicide, en particulier chez les patients atteints de TDM [27]. Jusqu'à 60 % des personnes qui ont tenté de se suicider souffrent de TDM [28]. De plus, les patients atteints de TDM ont un risque de suicide 20 fois plus élevé que la population générale [29].

Au Maroc, la prévalence de tentative de suicide chez les sujets présentant un TDM est méconnue. Néanmoins, une étude transversale avec 351 participants sélectionnés dans des établissements de soins primaires marocains, a montré que 6,3 % des patients souffrant de dépression ont fait des tentatives de suicide [30]. Une méta-analyse de plusieurs enquêtes d'observation dans de nombreux pays a montré que la prévalence des tentatives de suicide chez les personnes atteintes de TDM a été estimée à 8 % sur 12 mois et à 31 % au cours de la vie [31]. Cela confirme que les tentatives de suicide sont courantes chez les personnes atteintes de TDM à travers le monde.

## **4. Physiopathologie**

La compréhension de la physiopathologie du TDM a considérablement progressé. À ce jour, aucun mécanisme établi ne peut expliquer tous les aspects de cette maladie. Sa physiopathologie a été depuis longtemps limitée à un déséquilibre monoaminergique. La plupart des antidépresseurs ont été développés sur la base de cette hypothèse. Il est bien connu que jusqu'à 50 à 66 % des patients souffrant de TDM ne se rétablissent pas complètement avec les traitements antidépresseurs actuellement utilisés [32], et que la prise en compte des monoamines seules est insuffisante comme une théorie de sa physiopathologie. Par conséquent, comprendre la physiopathologie du TDM, en se concentrant sur différents mécanismes physiologiquement pertinents possibles au-delà de l'hypothèse des monoamines, peut conduire au développement de nouvelles thérapies plus efficaces.

### **4.1. Hypothèse monoaminergique**

L'hypothèse monoaminergique postule que la dépression est causée par un déséquilibre des niveaux d'une ou plusieurs monoamines dans le cerveau, y compris la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Pour tester l'implication de ces systèmes monoaminergiques dans la physiopathologie du TDM, un modèle d'épuisement des monoamines a été utilisé. Dans ce contexte, une méta-analyse des études de déplétion en monoamines, impliquant des populations hétérogènes : sujets sains, patients en rémission et patients souffrant de TDM, a permis de clarifier les effets de la déplétion en sérotonine ou en noradrénaline / dopamine sur l'humeur [33]. Dans cette étude, l'épuisement des monoamines se fait soit par une déficience en leurs précurseurs (tryptophane ou phénylalanine/tyrosine) ou par un blocage enzymatique (para-chlorophénylalanine ou alpha-méthyl-para-tyrosine), qui diminuent de façon transitoire le taux des monoamines dans le cerveau. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que la déplétion en sérotonine ou en noradrénaline / dopamine a légèrement baissé l'humeur chez les sujets sains ayant des antécédents familiaux du TDM. Chez les patients en rémission d'un TDM et qui ne prenaient pas de médicaments, une diminution modérée de l'humeur a été observée en cas de déplétion en tryptophane et aucun effet en cas de déplétion en phénylalanine / tyrosine. Une déplétion en tryptophane a induit une rechute chez les patients

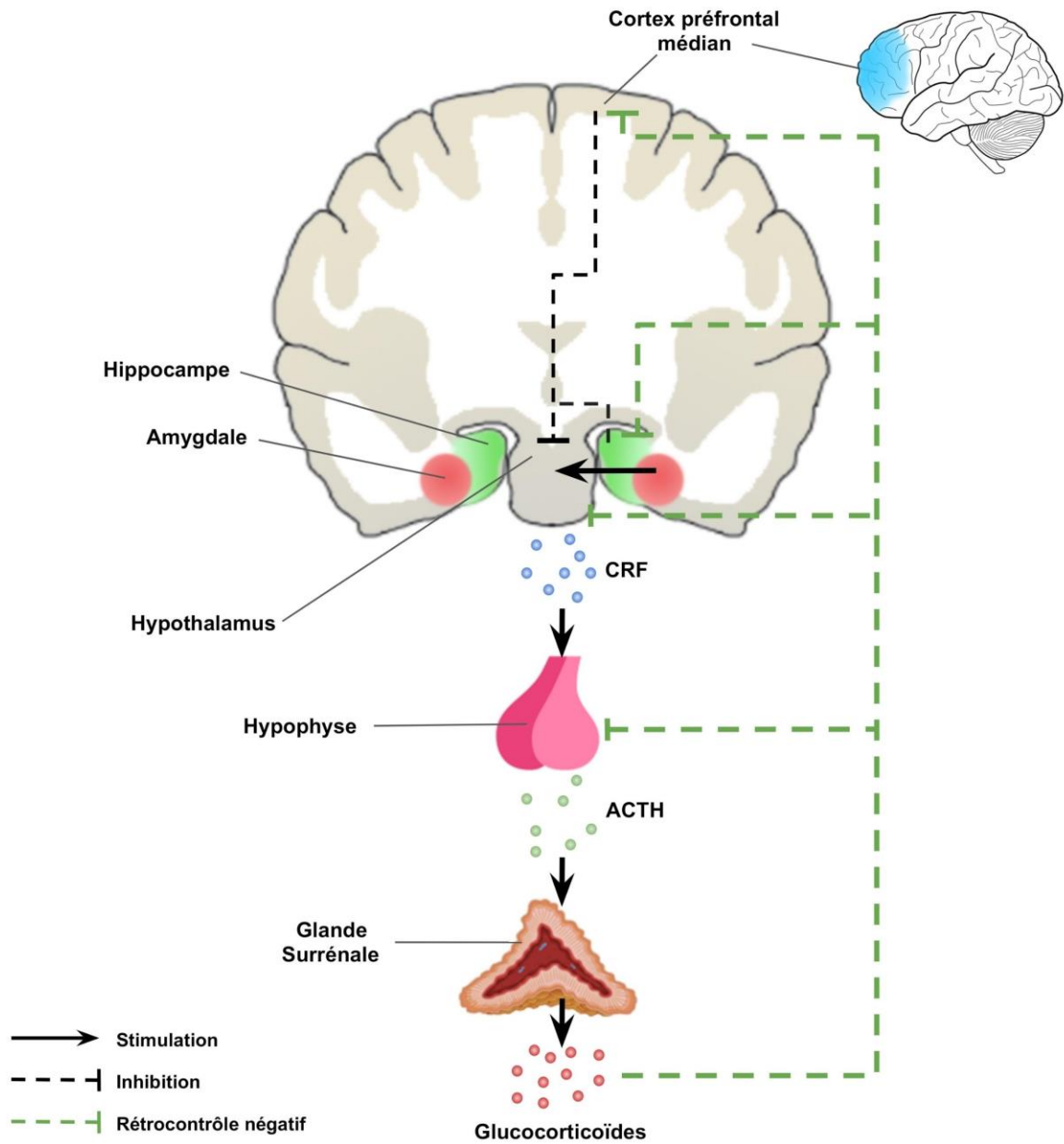
atteints d'un TDM en rémission qui ont utilisé des antidépresseurs qui affectent le système sérotoninergique. Cela suggère qu'une baisse des taux de monoamines peut entraîner une dépression. Cependant, aucun changement d'humeur suite à un déficit en sérotonine ou en noradrénaline / dopamine n'a été observé chez les sujets sains qui n'ont pas d'antécédents personnels ou familiaux de TDM [33]. Ceci montre que l'humeur n'est pas corrélée directement aux niveaux des monoamines dans le cerveau. En outre, de nombreuses études qui ont mesuré les métabolites de la noradrénaline et de la sérotonine dans le liquide céphalo-rachidien du cerveau des patients atteints de TDM, ont donné des résultats incohérents [34-36]. De toute évidence, la cause de la dépression est loin d'être une simple carence en monoamines centrales. Il existe plusieurs facteurs possibles qui peuvent contribuer à la vulnérabilité d'une personne aux effets de l'altération des niveaux des monoamines sur l'humeur.

#### **4.2. Dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**

Plusieurs études ont montré une augmentation du taux de cortisol chez les patients atteints de TDM [37, 38]. Des modèles animaux ont montré qu'un stress chronique léger induit des anomalies comportementales chez les rongeurs. Ces anomalies correspondent à des symptômes dépressifs, notamment une diminution de la consommation de saccharose, de la motivation et des comportements sexuels, ainsi que des changements de sommeil caractéristiques [39]. Ces études suggèrent un intérêt significatif du dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) dans la physiopathologie de la dépression. En effet, en cas de stress, l'hormone corticolibérine est libérée du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus pour stimuler l'hypophyse à produire l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Cette dernière stimule à son tour la libération de glucocorticoïdes du cortex surrénalien dans la circulation sanguine. Les glucocorticoïdes exercent entre autres des effets de rétroaction négative sur l'hypophyse et l'hypothalamus, ce qui limite le degré d'activation de l'axe HHS [40]. Les stimuli émotionnels atteignent l'axe HHS via l'amygdale et les voies descendantes du cerveau antérieur. L'amygdale (impliquée dans le traitement des émotions) exerce un contrôle excitateur sur l'hypothalamus pour stimuler l'axe HHS, qui, via une augmentation des niveaux de cortisol, agit de manière positive pour stimuler davantage l'amygdale.

Inversement, l'hippocampe (impliqué dans la mémoire et l'apprentissage) et le cortex préfrontal médian (impliqué dans le fonctionnement exécutif et le traitement des émotions) exercent un contrôle inhibiteur sur l'axe HHS. La stimulation de ces deux régions par le cortisol exerce une rétroaction négative sur l'axe HHS [40] (Figure 2). Sans ce mécanisme de rétroaction négative, l'amygdale entraînerait une perte de contrôle de l'axe HHS via une rétroaction positive.

Il a été démontré que le stress chronique diminue la complexité dendritique des neurones pyramidaux et augmente l'activité transcriptionnelle des interneurons GABA, ce qui diminue l'activité dans le cortex préfrontal médian [41]. Une activité réduite dans cette zone conduit à une diminution de la rétroaction négative de l'axe HHS. De plus, une exposition chronique aux glucocorticoïdes peut entraîner des changements structurels dans les régions du cerveau responsables de la modulation de la réponse au stress, par exemple l'hippocampe, et peut contribuer à la physiopathologie du TDM [41, 42].



**Figure 2 : L'interaction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec des zones cérébrales telles que l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal médian**

### 4.3. Inflammation

Les voies de l'inflammation périphériques sont également impliquées dans la physiopathologie de la dépression. Les cytokines périphériques, y compris les interférons (IFN), les interleukines et le facteur de nécrose tumorale peuvent traverser la barrière hémato-

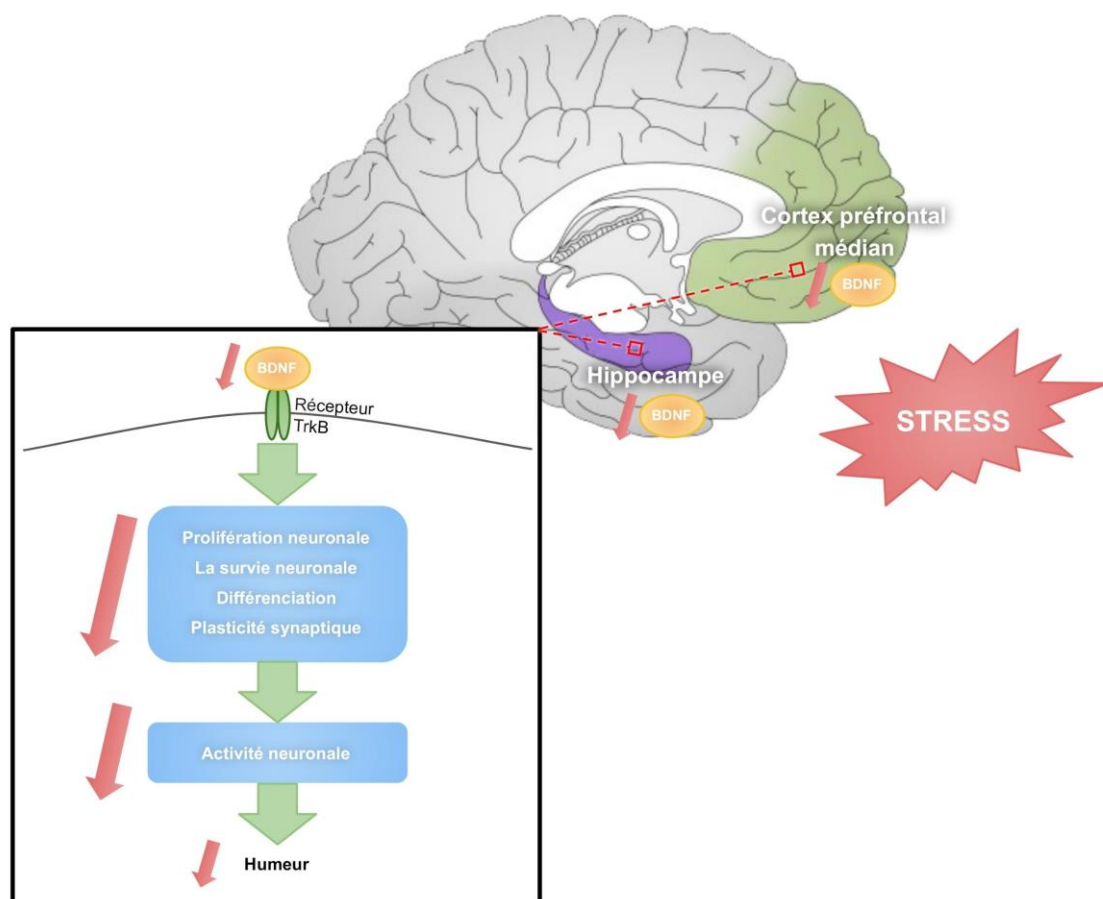
encéphalique. Ils agissent directement sur les cellules du système nerveux central dans des régions qui régulent les comportements liés à la diminution de la motivation (anhédonie) et l'anxiété, qui caractérisent plusieurs troubles neuropsychiatriques dont le TDM [43]. Une méta-analyse a montré des concentrations significativement plus élevées des cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF- $\alpha$  et l'IL-6, chez les patients atteints de TDM par rapport aux sujets sains, bien que d'autres cytokines n'aient pas été modifiées de manière significative entre les sujets déprimés et non déprimés [44]. Dans une autre étude randomisée en double aveugle, l'induction d'une inflammation chez des volontaires sains ayant reçu un vaccin contre la typhoïde a entraîné l'apparition de symptômes dépressifs, médiés par l'augmentation des taux de l'interleukine 6 (IL-6) périphériques [45]. D'autres études ont également montré que les patients atteints de maladies auto-immunes et des infections sévères sont plus susceptibles de développer un TDM [46, 47]. De plus, les patients traités avec des cytokines, telles que les interférons et les interleukines, développent souvent des symptômes dépressifs [48]. Ces études fournissent des indices selon lesquels l'inflammation peut jouer un rôle dans la dépression.

#### **4.4. Neuroplasticité**

Le terme "neuroplasticité" fait référence à la capacité du cerveau à s'adapter et à changer en réponse à de nouvelles expériences. Ceci inclut les changements au niveau morphologique, les changements de connectivité neuronale, les adaptations biochimiques et pharmacologiques, ainsi que la génération de nouveaux neurones, c'est-à-dire la neurogenèse adulte [49].

La neuroplasticité est d'une importance capitale dans l'adaptation du cerveau au stress. Une neuroplasticité inadaptée peut être à la base de divers troubles psychiatriques, dont le TDM. Des preuves suggèrent que cette neuroplasticité est probablement altérée par l'inflammation et par le dysfonctionnement de l'axe HHS, qui sont tous les deux impliqués dans la physiopathologie de la dépression [50, 51]. La théorie de la neuroplasticité dans la physiopathologie de la dépression est soutenue par des preuves qui montrent que le stress chronique entraîne une diminution durable des facteurs neuroprotecteurs, notamment

l'expression du BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor). Ceci a pour conséquence une altération de la neuroplasticité, favorisant l'atrophie neuronale et la diminution du nombre et de la fonction synaptique, en particulier dans le cortex préfrontal médian et l'hippocampe, structures impliquées dans la dépression [52] (Figure 3). Des changements similaires ont été observés dans l'hippocampe post mortem des humains souffrant de dépression [53]. Des méta-analyses ont confirmé que les concentrations sériques de BDNF sont faibles chez les patients déprimés non traités et se sont normalisées en traitant la maladie [54, 55]. Néanmoins, il n'y a pas une corrélation entre les concentrations sériques de BDNF et la gravité des symptômes de la dépression [56].



**Figure 3 : L'effet du stress sur l'expression du BDNF au niveau de l'hippocampe et le cortex préfrontal médian.**

## 4.5. Génétique

Les événements de vie stressants graves semblent être plus délétères pour les sujets qui ont des antécédents familiaux de TDM [57]. Des études de jumeaux et d'adoption suggèrent que le TDM est un trouble héréditaire avec des estimations d'héritabilité d'environ 37 % [58]. Les parents au premier degré des patients souffrant de TDM ont un risque trois fois plus élevé de développer un TDM [59]. L'identification des gènes responsables dans le TDM dans une méta-analyse à grande échelle de divers GWAS (abréviation en anglais de Genome-Wide Association Studies) qui comprenait 9 240 cas et 9 519 témoins n'a pas révélé de résultats significatifs cohérents [60]. Plusieurs éléments de preuves soutiennent que le risque de dépression est hautement polygénique, impliquant plusieurs centaines de gènes, ce qui nécessite un très grand nombre de patients pour trouver des associations significatives [61]. En effet, des méta-analyses récentes de divers GWAS, impliquant des échantillons de plus grande taille que la méta-analyse citée ci-dessus (des centaines de milliers de cas et de témoins), ont commencé à identifier avec succès des variantes indépendantes associées à la dépression, y compris des gènes et des voies génétiques associés à la structure synaptique et à la neurotransmission [62, 63].

Malgré les preuves solides des études d'héritabilité et du GWAS indiquant que les facteurs de risque génétiques jouent un rôle intégral dans le TDM, les estimations d'héritabilité (~ 37 %) sont inférieures à celles des autres troubles neuropsychiatriques, tels que la schizophrénie et le trouble bipolaire (environ 70 % à 80 %) [64, 65]. Cela suggère que les deux tiers des facteurs impliqués ne sont pas expliqués par la variabilité génétique et que d'autres facteurs jouent également un rôle dans la médiation du risque de TDM.

## 4.6. Épigenétique

Récemment, il a été proposé que les mécanismes épigénétiques pourraient médier le risque de dépression suite à une exposition à un événement indésirable de la vie [66]. L'épigénétique fait référence aux mécanismes affectant l'expression des gènes sans changement de la séquence d'ADN. Ces mécanismes comprennent la modification post-traductionnelle des protéines histones (par exemple, l'acétylation des histones qui est associée

à l'activation transcriptionnelle), les modifications chimiques de nucléotides uniques (par exemple, la méthylation de l'ADN), ainsi que la régulation de la transcription et de la traduction par des ARN non codants (ARN non traduit en protéine par les ribosomes, tels que les micros ARN) [66].

Une étude a prouvé qu'une déméthylation de l'ADN dépendant du traumatisme de l'enfance, spécifique à un allèle, dans des éléments de réponse aux glucocorticoïdes d'un polymorphisme de FKBP5 (un régulateur important du récepteur des glucocorticoïdes), a conduit à un risque accru de développer des troubles psychiatriques liés au stress à l'âge adulte, y compris le TDM [67]. Le profil de méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs du gène du BDNF était significativement différent entre les patients déprimés et les témoins sains [68]. Une méthylation plus élevée du promoteur du BDNF était significativement associée à des idées suicidaires et des antécédents de tentative de suicide chez des patients atteints de TDM [69]. Ainsi, une augmentation de la méthylation du promoteur du BDNF a été trouvée dans le cerveau post-mortem de sujets suicidés [70]. Une étude a révélé des niveaux élevés de l'histone désacétylase 2 et 5, enzyme qui joue un rôle dans la régulation de l'expression des gènes, chez des patients souffrant de TDM par rapport aux témoins sains [71].

Toutes ces études soutiennent l'hypothèse selon laquelle les facteurs environnementaux agissent par des mécanismes épigénétiques et interagissent avec l'expression des gènes d'un individu pour déterminer le risque de dépression tout au long de la vie. Néanmoins, d'autres études plus détaillées sont nécessaires pour valider les modifications épigénétiques associées à la dépression.

---

# **PARTIE II : TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE**

---

# 1. Antidépresseurs

## 1.1. Historique

Les années 1950 ont vu l'introduction clinique des deux premiers médicaments antidépresseurs : l'iproniazide, un inhibiteur de la monoamine-oxydase qui avait été utilisé dans le traitement de la tuberculose, et l'imipramine, le premier médicament de la famille des antidépresseurs tricycliques [3, 72]. L'iproniazide a montré son effet antidépresseur lors des observations cliniques de patients atteints de la tuberculose. Ces patients ont montré des effets indésirables, notamment l'euphorie, la psychostimulation, l'augmentation de l'appétit et l'amélioration du sommeil. Loomer et al. (1958) ont confirmé cet effet antidépresseur dans un essai clinique sur des patients atteints de TDM [3]. Alors que l'iproniazide a été commercialisé en tant que composé antituberculeux sous le nom commercial Marsilid® en 1958, il a été utilisé hors AMM pour traiter les patients souffrant de TDM [72]. L'imipramine, quant à lui, a été synthétisé par Hafliger et Schinder et envoyé à Roland Kuhn pour être testé chez des patients atteints de schizophrénie. Bien que l'imipramine n'ait pas présenté de propriétés antipsychotiques, Kuhn a découvert que l'imipramine produisait des améliorations marquées chez les patients souffrant de TDM sévère [3]. Par la suite, l'imipramine (Tofranil®) a été approuvé en 1959 par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement du TDM, qui a établi la classe de médicaments appelés les antidépresseurs tricycliques.

L'iproniazide et l'imipramine ont apporté des contributions majeures dans la prise en charge psychiatrique des patients dépressifs. Ces molécules ont constitué un outil de recherche indispensable pour la neurobiologie et la psychopharmacologie en permettant, entre autres, de postuler la première hypothèse monoaminergique de la dépression [3]. Cette hypothèse a été soutenue par des observations cliniques qui montrent que la réserpine, un agent antihypertenseur qui épuise les réserves de monoamines, a produit des symptômes dépressifs chez certains patients prenant ce médicament [73].

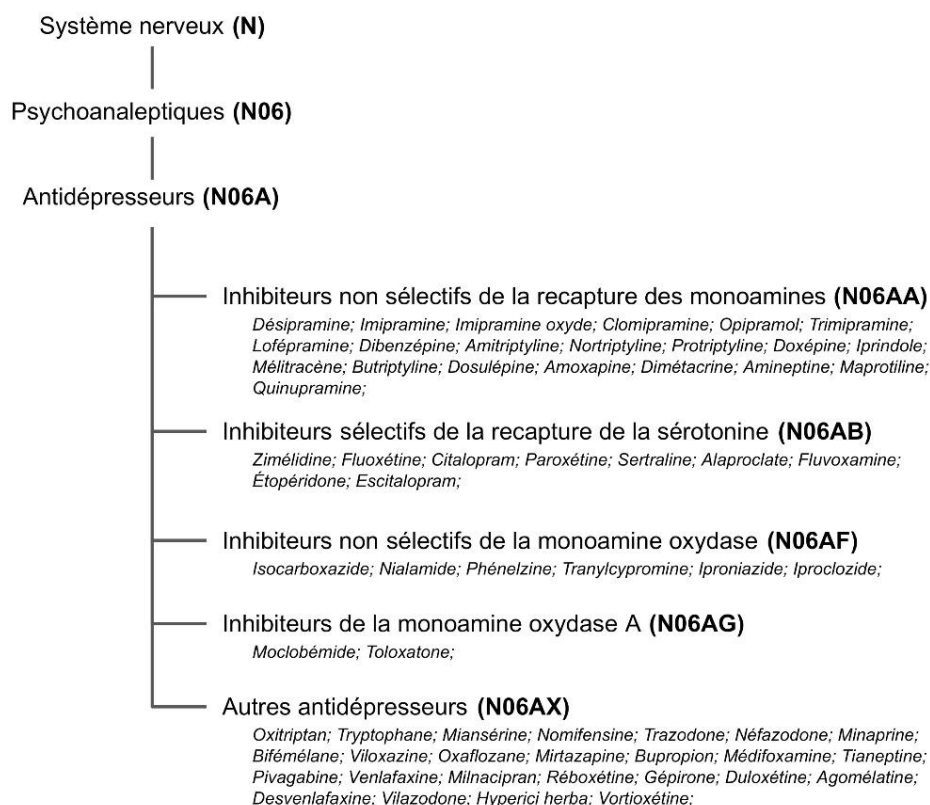
À la fin des années 1960, des preuves ont commencé à émerger suggérant le rôle important de la sérotonine dans le TDM. En 1974, Wong et al. ont démontré les propriétés

antidépresseurs de la fluoxétine, qui était un inhibiteur puissant et sélectif de la recapture de la sérotonine avec une affinité relativement faible pour le transporteur de la noradrénaline [72]. La fluoxétine a été séparée pharmacologiquement des autres antidépresseurs et a été classée comme inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine. La fluoxétine a été approuvée par la FDA en décembre 1987 et a été lancée sur le marché en janvier 1988 sous le nom commercial Prozac®. Par la suite, plusieurs molécules qui partagent le même mécanisme d'action ont été approuvées par la FDA pour le traitement du TDM, par exemple la sertraline (Zoloft®), le citalopram (Celexa®), la paroxétine (Paxil®) et l'escitalopram (Lexapro®) [72].

L'introduction clinique de la fluoxétine a une fois de plus révolutionné le traitement de la dépression, ouvrant la voie à de nouvelles familles d'antidépresseurs. Plusieurs nouveaux antidépresseurs ont été développés au cours des deux dernières décennies. Cependant, les mécanismes d'action de ces médicaments sont similaires à ceux des médicaments antidépresseurs précédents, basés tous sur l'hypothèse monoaminergique classique des antidépresseurs.

## **1.2. Classification**

Dans la pratique clinique et la littérature scientifique, nous classons généralement les antidépresseurs en suivant le système de classification ATC (Anatomical-Therapeutic-Chemical), publié par WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology (WHOCC). La classification ATC des antidépresseurs est présentée dans la figure 4.



**Figure 4 : Classification ATC des antidépresseurs selon l'OMS (adaptée de WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology (WHOC) [74]**

Dans la classification ATC, les antidépresseurs sont classés selon une classification qui combine à la fois l'indication et les cibles pharmacologiques, bien que les antidépresseurs les plus récents sont classés dans la catégorie « autres ». Cette classification ne montre pas un profil pharmacologique complet des antidépresseurs. Par conséquent, elle ne permet pas de fournir aux cliniciens les informations nécessaires pour prendre les décisions les plus éclairées concernant les soins aux patients, particulièrement dans les stratégies thérapeutiques de combinaison, de potentialisation ou de substitution. Ce manque d'informations pharmacologiques dans la classification ATC ne permet pas aux cliniciens de reconnaître les principaux effets indésirables des médicaments, ainsi que les interactions pharmacodynamiques les plus pertinentes. De plus, une classification basée sur l'indication prête à confusion pour les patients et pour les cliniciens. Certains antidépresseurs sont utilisés pour traiter à la fois le TDM et les troubles anxieux, conduisant souvent à une mauvaise compréhension des effets escomptés du médicament prescrit et, surtout, à une faible adhésion au traitement.

En 2008, une initiative internationale de cinq organisations scientifiques avec une spécialisation et une expertise en neuropsychopharmacologie a développé la Neuroscience Based Nomenclature (NbN), pour mettre à jour et améliorer le système de classification actuelle [75]. La NbN a permis de classer les médicaments psychotropes en fonction de leur profil pharmacologique, ainsi que de fournir des mises à jour pertinentes et spécifiques des informations scientifiques, réglementaires et cliniques, visant à soutenir une prescription rationnelle et lucide. Plusieurs nouvelles classifications ont été proposées basées sur la NbN, mais aucune d'entre elles n'a encore été universellement acceptée [76].

Nous avons regroupé ici les antidépresseurs en grandes classes selon leur action pharmacologique sur la modulation monoaminergique (Tableau 1). La première catégorie comprend des antidépresseurs qui augmentent de manière non sélective la transmission monoaminergique. Nous y retrouvons les antidépresseurs tricycliques. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) augmentent, eux aussi, la transmission monoaminergique, mais en raison d'un mécanisme d'action différent, ils sont classés dans une deuxième catégorie à part entière. La troisième catégorie regroupe les antidépresseurs qui augmentent sélectivement la transmission sérotoninergique. Nous y retrouvons les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). La quatrième catégorie regroupe les antidépresseurs qui augmentent simultanément la transmission sérotoninergique et noradrénergique, dans laquelle il y a les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Enfin, des antidépresseurs ayant une action sur plusieurs cibles moléculaires, ont été regroupés dans une cinquième catégorie “antidépresseur dit atypique”.

**Tableau 1 : Classification des principaux antidépresseurs**

Médicaments DCI	Action pharmacologique
<b>Antidépresseurs tricycliques</b>	
Amitriptyline	
Clomipramine	
Imipramine	
Maprotiline	Augmentation mixte de la transmission monoaminergique (avec antagonisme muscarinique important)
Trimipramine	
Désipramine	
Nortriptyline	
<b>Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)</b>	
Moclobémide	Augmentation mixte de la transmission monoaminergique
Tranlycypromine	
<b>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)</b>	
Citalopram	
Escitalopram	
Fluoxétine	Augmentation sélective de la transmission sérotoninergique
Fluvoxamine	
Paroxétine	
Sertraline	
<b>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)</b>	
Desvenlafaxine	
Duloxétine	
Levomilnacipran	Augmentation mixte de la transmission sérotoninergique et noradrénergique
Milnacipran	
Venlafaxine	
<b>Antidépresseurs atypiques</b>	
Agomélatine	Modulation des voies mélatoninergique-sérotoninergique
Bupropion	Augmentation de la transmission dopaminergique
Mirtazapine	Augmentation de la transmission noradrénergique et sérotoninergique
Reboxetine	Augmentation de la transmission noradrénergique
Vilazodone	Augmentation de la transmission sérotoninergique et une modulation de la sérotonine
Vortioxétine	

### 1.3. Pharmacocinétique

Les antidépresseurs sont des médicaments à action centrale, qui après leur administration par voie orale, vont subir les différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme, afin d'atteindre une concentration cérébrale suffisante pour obtenir une action antidépressive. Les principaux paramètres pharmacocinétiques des antidépresseurs sont détaillés dans le tableau 2.

La pharmacocinétique des antidépresseurs est souvent décrite par un modèle à deux compartiments [77]. Ces molécules doivent être lipophiles pour franchir la barrière hémato-encéphalique et être donc susceptibles de se répartir dans les compartiments périphériques. Cette propriété lipophile des antidépresseurs peut être l'une des raisons pour lesquelles ils subissent un métabolisme important dans le foie et présentent un effet de premier passage [77], conduisant à une biodisponibilité variable allant de 5 à 100 %.

La demi-vie des antidépresseurs varie considérablement de quelques heures (agomélatine : 1–2 h), à quelques jours (fluoxétine : 4–6 jours). Étant très lipophiles, leur volume de distribution ainsi que leur taux de liaison aux protéines plasmatiques sont importants, à l'exception des IMAO qui ont un volume de distribution plus faible que celui des autres classes et certains IRSN (sauf la duloxétine) qui présentent une faible liaison aux protéines plasmatiques.

Les antidépresseurs sont principalement métabolisés par le foie via un métabolisme oxydatif catalysé par le système enzymatique hépatique à CYP450. Le métabolisme de la majorité de ces molécules est médié par cinq isoenzymes (CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6). Ils subissent par la suite une glucuronidation pour les rendre plus solubles. Pour certains antidépresseurs, le métabolisme peut induire la formation de métabolites actifs, possédant leurs propres caractéristiques métaboliques et cinétiques.

Outre les enzymes impliquées dans le métabolisme, les transporteurs membranaires de médicaments jouent un rôle dans la pharmacocinétique des antidépresseurs. Ce sont des protéines de la cassette de liaison à l'ATP (ABC), dont la principale protéine est la

glycoprotéine P (P-gp). Cette protéine est fortement exprimée au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et l'intestin grêle, et fonctionne comme un transporteur d'efflux pour protéger les organes contre les xénobiotiques [78]. Les antidépresseurs substrats de la P-gp sont absorbés par diffusion passive dans les cellules, puis expulsés via ce transporteur d'efflux dans l'espace extracellulaire par des changements conformationnels dépendants de l'ATP [78], limitant ainsi la pénétration de ces médicaments au niveau de leurs sites d'action.

Tous les autres antidépresseurs ont une élimination mixte biliaire et rénale. L'élimination rénale fluctue selon les médicaments entre 15 et 80 %. Cependant, pour certains antidépresseurs tels que l'escitalopram, la fluvoxamine, la venlafaxine, la desvenlafaxine, la milnacipran et la lévomilnacipran, l'élimination est majoritairement rénale ( $\geq 90$  %). Certaines de ces molécules, comme la desvenlafaxine, le milnacipran et le lévomilnacipran, sont peu métabolisées et environ 45 à 60 % est excrétée sous forme inchangée dans les urines [79].

**Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques des antidépresseurs [78-83]**

Médicament DCI	Biodisponibilité (%)	Demi-vie (h)	Volume apparent de distribution (L/Kg)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Voie métabolique majeure (a)	Voie métabolique mineure	Métabolite actif	Substrats de la P-gp	Élimination rénale (%)
<b>Imipraminiques</b>									
Amitriptyline	50	10 - 28	5 - 10	96	<b>CYP 2D6, 2C19</b>	CYP 1A2, 2C9, 3A4	Nortriptyline	Oui	80
Clomipramine	50	16 - 60	7 - 20	97 - 98	<b>CYP 2D6, 3A4</b>	CYP 1A2, 2C9, 2C19	N-desmethyl-clomipramine		70
Imipramine	39	11 - 25	15 - 30	60 - 95	<b>CYP 2D6, 3A4</b>	CYP 1A2, 2C19	Desipramine	Oui	80
Maprotiline	70	20 - 58	22	88	<b>CYP 2D6</b>		N-desmethyl-maprotiline		70
Trimipramine	41	23 - 24	31	93 - 96	<b>CYP 2D6</b>	CYP 2C9, 2C19	N-desmethyl-trimipramine	Oui	ND
Désipramine	38	15 - 18	ND	70 - 92	<b>CYP 2D6</b>			Oui	70
Nortriptyline	50	18 - 44	21	93	<b>CYP 2D6</b>	CYP 1A2, 2C19, 3A4		Oui	ND
<b>IMAO</b>									
Moclobémide	70	2 - 7	1 - 1.5	50	<b>CYP 2C19</b>		Moclobemide N-oxide		95
Tranylcypromine	100	1 - 3	1.1-5.7	ND	ND				ND

**Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques des antidépresseurs [78-83] (suite)**

Médicament DCI	Biodisponibilité (%)	Demi-vie (h)	Volume apparent de distribution (L/Kg)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Voie métabolique majeure (a)	Voie métabolique mineure	Métabolite actif	Substrats de la P-gp	Élimination rénale (%)
<b>ISRS</b>									
Citalopram	80	38 - 48	12	80	<b>CYP 2C19</b>	CYP 3A4, 2D6	N-desmethyl-citalopram	Oui	15
Escitalopram	80	27 - 32	12	56	<b>CYP 2C19</b>	CYP 3A4, 2D6	N-desmethyl-escitalopram	Oui	>90
Fluoxétine	60 - 80	4 - 6 Jours	20 - 45	95	<b>CYP 2D6</b>	CYP 2C9, 2C19, 3A4	N-desmethyl-fluoxétine	Oui	60
Fluvoxamine	53	21 - 43	25	77	<b>CYP 1A2, 2D6</b>			Oui	90
Paroxétine	50 - 90	12 - 44	17	95	<b>CYP 2D6</b>	CYP 3A4		Oui	70
Sertraline	80 - 95	22 - 36	20	98	<b>CYP 2B6</b>	CYP 2C19, 2C9, 3A4, 2D6			50
<b>IRSN</b>									
Desvenlafaxine	80	10 - 17	3,4 - 5	30	Pas de CYP majeur	CYP 3A4, UGT			>90
Duloxétine	30 - 80	9 - 19	11 - 50	90	<b>CYP 1A2</b>	CYP 2D6			70
Lévomilnacipran	92	6 - 9	6	22	Pas de CYP majeur	CYP 3A4, UGT			>90
Milnacipran	85 - 90	5 - 8	5,3	13	Pas de CYP majeur	CYP 3A4, UGT			90
Venlafaxine	45	14 - 18	7,5	35	<b>CYP 2D6</b>	CYP 3A4	O-desméthyl-venlafaxine	Oui	95
<b>Autres</b>									
Agomélatine	5	1 - 2	0,5	95	<b>CYP 1A2</b>	CYP 2C9, 2C19			80
Bupropion	90	1 - 15	20 - 47	84	<b>CYP 2B6</b>		Hydroxy-bupropion		87
Mirtazapine	50	20 - 40	4,84	85	<b>CYP 2D6, 3A4</b>	CYP 1A2, UGTs			75
Réboxétine	60	13 - 30		97	<b>CYP 3A4</b>				ND
Vilazodone	72 (b)	18 - 32	8,57	96 - 99	<b>CYP 3A4</b>	CYP 2C19, 2D6, Carboxylesterase			ND
Vortioxétine	75	57 - 66	37,14	98 - 99	<b>CYP 2D6</b>	CYP3A4, 2C19, 2C9, 2A6, 2C8, 2B6			59

(a) Il s'agit d'un métabolisme normal. Certains sujets peuvent ne pas avoir cette enzyme ou l'enzyme est inhibée. D'autres enzymes peuvent devenir plus importantes pendant l'induction.

(b) L'absorption est diminuée lorsqu'elle n'est pas administrée avec de la nourriture.

Note : les informations manquantes des paramètres pharmacocinétiques sont complétées à partir des résumés des caractéristiques du produit.

Abréviations : CYP, cytochrome; IMAO, inhibiteurs de monoamine oxydase; IRSN, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline; ISRS, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine; ND, non défini; P-gp, P-glycoprotéine; UGT, UDP-glucuronosyltransferase;

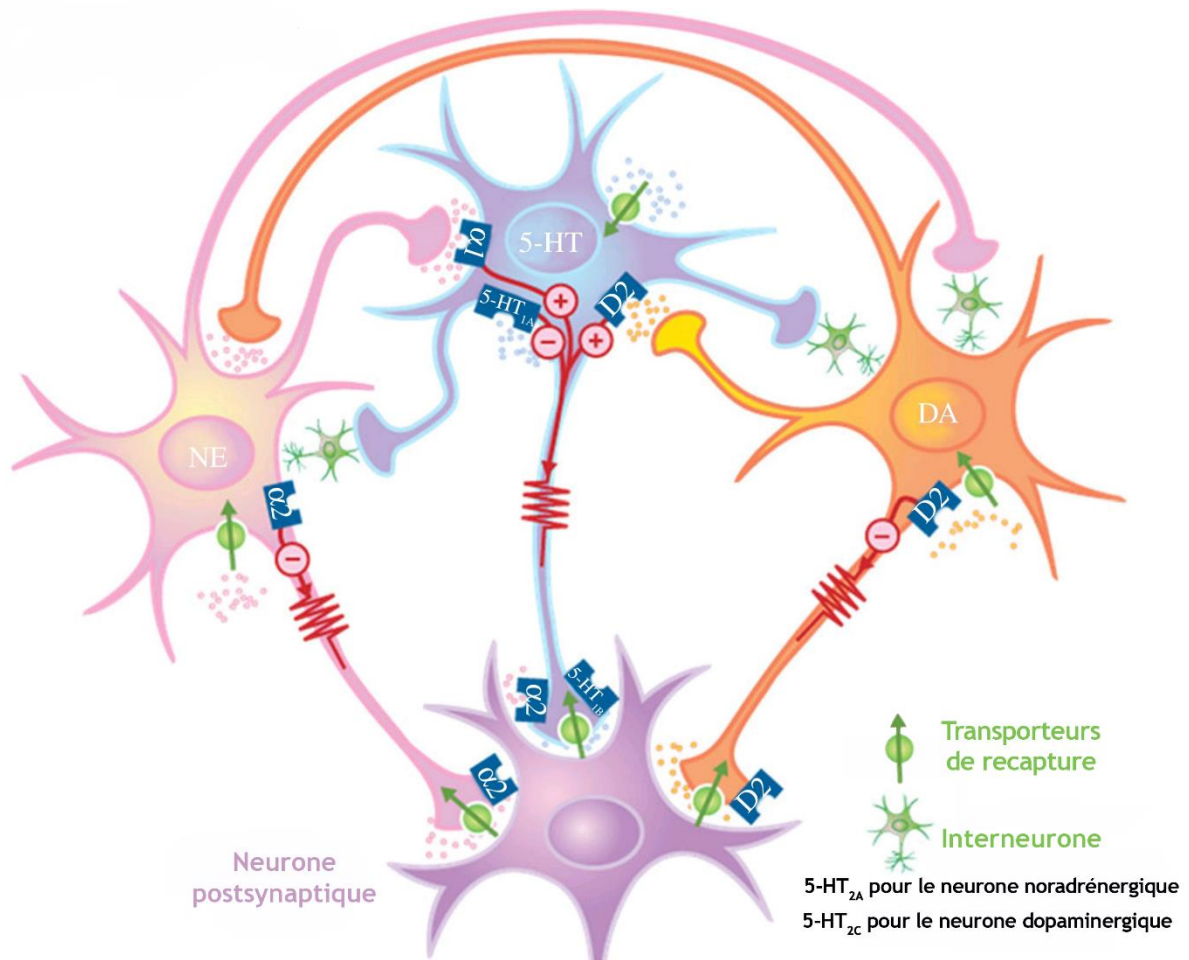
## **1.4. Mécanismes d'action**

L'hypothèse monoaminergique postule que l'action principale des médicaments antidépresseurs découle de la potentialisation de la neurotransmission au niveau des synapses monoaminergiques. Cependant, il est maintenant reconnu que la potentialisation de la transmission des monoamines n'est que le premier effet thérapeutique des antidépresseurs. De plus, la focalisation sur l'augmentation des niveaux de monoamines au niveau de la fente synaptique est un modèle insuffisant pour comprendre l'action des antidépresseurs. Or, les antidépresseurs sont connus pour avoir un impact sur les voies de signalisation intracellulaire qui aboutissent à des changements dans l'expression des gènes, la neurogenèse et la plasticité synaptique [84].

### **1.4.1. Potentialisation de la transmission monoaminergique**

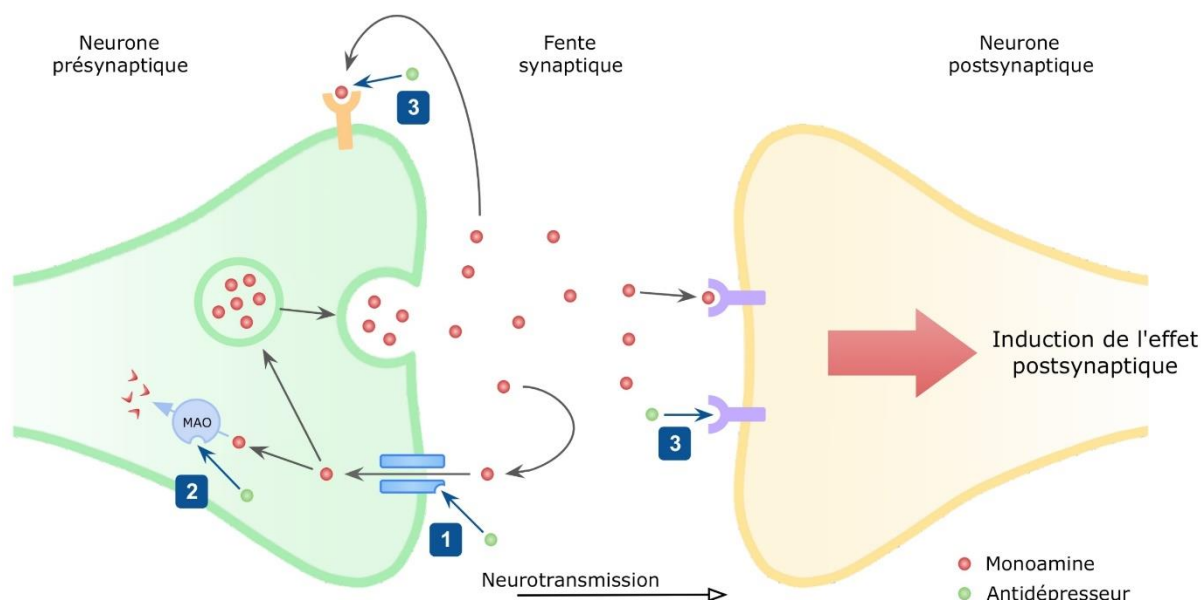
Les antidépresseurs agissent sur les récepteurs monoaminergiques pré- et post-synaptiques pour potentialiser la transmission de la sérotonine, la noradrénaline et / ou la dopamine. Ils peuvent agir indirectement via l'augmentation de la concentration synaptique de ces monoamines, et / ou directement via le blocage ou la stimulation des récepteurs monoaminergiques. Parmi les récepteurs les plus ciblés sont les récepteurs de la sérotonine qui englobent plusieurs sous-types, et l'activation ou l'inhibition de ces récepteurs conditionnent l'activité antidépressive. En effet, l'antidépresseur sérotoninergique "idéal" aurait donc une propriété agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A/1B/1D</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>4</sub> et antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub> et 5-HT<sub>7</sub> [85]. Cependant, en essayant d'améliorer la fonction d'un seul système de monoamine (le cas des ISRS), il peut y avoir une diminution consécutive de la fonction des autres systèmes de neurotransmetteurs, car les trois systèmes monoaminergiques sont étroitement liés [86]. Les neurones sérotoninergiques dans les noyaux du raphé exercent une action inhibitrice sur les neurones noradrénergiques du locus coeruleus et sur les neurones dopaminergiques de la zone tegmentale ventrale, via une activation des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> respectivement sur les interneurons GABA. Les neurones dopaminergiques et noradrénergiques peuvent stimuler la transmission sérotoninergique en activant respectivement les récepteurs D<sub>2</sub> et  $\alpha$ <sub>1</sub>-adrénergiques ;

inversement, l'activation des hétérorécepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques inhibent la transmission sérotoninergique (Figure 5).



**Figure 5 : Interactions fonctionnelles entre les systèmes sérotoninergiques (5-HT), noradrénergiques (NE) et dopaminergiques (DA), et leurs cibles postsynaptiques[86]**

Tous les antidépresseurs disponibles potentialisent la transmission monoaminergique par trois principaux mécanismes, notamment : l'inhibition des transporteurs de la recapture de la sérotonine (SERT), la noradrénaline (NET) et / ou la dopamine (DAT), l'inhibition enzymatique de la MAO et / ou l'action directe au niveau des récepteurs monoaminergiques (Figure 6).



Les antidépresseurs potentialisent la neurotransmission par trois mécanismes :

- 1 En bloquant les transporteurs de la recapture des monoamines
- 2 En inhibant les enzymes monoamine oxydase (MAO)
- 3 En agissant directement sur les récepteurs monoaminergiques pré- et postsynaptiques

**Figure 6 : Schéma montrant les trois principaux mécanismes des antidépresseurs impliqués dans la potentialisation de la transmission monoaminergique**

Ci-dessous sont présentés les mécanismes d'action des principales classes des médicaments antidépresseurs :

**Les antidépresseurs tricycliques :** bloquent principalement les transporteurs NET et SERT, avec peu ou pas d'action sur les transporteurs DAT. Le degré et la sélectivité de l'inhibition des transporteurs de la recapture diffèrent dans la famille des antidépresseurs tricycliques. L'imipramine inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. La désipramine est l'agent le plus noradrénergique de cette classe, tandis que la clomipramine est le médicament le plus sélectif de la sérotonine [87]. Certains antidépresseurs tricycliques, tels que l'amitriptyline et la clomipramine, peuvent également antagoniser des sous-types de récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>2A</sub>, ce qui contribue à leur action antidépressive [87].

**Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) :** inhibent l'activité d'une ou des deux isoformes de la monoamine oxydase, à savoir la monoamine oxydase A (MAO-A) et la monoamine oxydase B (MAO-B), empêchant ainsi la dégradation des neurotransmetteurs monoaminergiques et augmentant leur disponibilité synaptique. La MAO-A dégrade préférentiellement la sérotonine, la mélatonine, l'épinéphrine et la noradrénaline ; la MAO-B dégrade la phénéthylamine ; alors que les deux isoformes dégradent la dopamine, la tyramine et la tryptamine de manière égale. Les IMAO classiques, tels que la phénelzine et la tranylcypromine, présentent une inhibition non sélective et irréversible, tandis que les IMAO les plus récents, tels que le moclobémide, sont réversibles et sélectifs pour l'isoenzyme MAO-A [88].

**Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) :** inhibent sélectivement le transporteur SERT au niveau présynaptique et augmentent ainsi la disponibilité synaptique de la sérotonine. L'escitalopram est l'ISRS le plus sélectif pour les protéines de transport SERT par rapport aux protéines de transport NET et DAT [89]. Toutefois, la fluoxétine est la moins sélective pour les transporteurs SERT et a donc des propriétés inhibitrices de recapture de la noradrénaline et de la dopamine [90]. Comme les neurones sérotoninergiques exercent une action inhibitrice sur les neurones noradrénergiques et dopaminergiques, l'effet net des ISRS sur la transmission monoaminergique serait donc une augmentation de l'activité de la sérotonine et une diminution de l'activité de la noradrénaline et de la dopamine [91]. Par exemple, l'escitalopram, l'ISRS le plus sélectif, diminue la transmission noradrénergique et dopaminergique probablement à la suite d'une activation accrue des récepteurs excitateurs sur les interneurons GABA (5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>, respectivement) [86]. Ces effets ont été inversés par l'introduction des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> [92, 93]. Les ISRS engagent également un certain nombre de récepteurs 5-HT pré- et post-synaptiques. Par exemple, la fluoxétine et certains autres ISRS sont des antagonistes faibles des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>2A</sub>. La fluoxétine possède également des propriétés antagonistes modestes au niveau des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> [87].

**Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) :** se lient pour inhiber à la fois les transporteurs SERT et NET. Certains IRSN, tels que la venlafaxine,

la desvenlafaxine et la duloxétine, démontrent une sélectivité plus élevée pour l'inhibition de la recapture de la sérotonine par rapport à la noradrénaline, et leurs propriétés pharmacologiques dépendent de la dose ; à faibles doses, ils se comportent essentiellement comme des ISRS ; tandis qu'à des doses moyennes à élevées, une inhibition supplémentaire de la recapture de la noradrénaline se produit ; et à des doses élevées à très élevées, les IRSN peuvent produire en supplément une inhibition faible de la recapture de la dopamine [94]. En revanche, le milnacipran exerce une inhibition presque équipotente de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline à toutes les doses. Toutefois, le lévomilnacipran présente un profil inversé, avec une inhibition plus importante de la recapture de la noradrénaline par rapport à la sérotonine [94].

**Les antidépresseurs atypiques :** sont des médicaments qui n'appartiennent pas à l'une des classes d'antidépresseurs présentées précédemment. En revanche, la finalité de leur mécanisme reste identique à celle des antidépresseurs typiques, qui est la potentialisation de la transmission monoaminergique.

- Le bupropion semble exercer ses propriétés antidépressives grâce à une inhibition sélective des transporteurs DAT et NET, ainsi qu'à un antagonisme de plusieurs récepteurs nicotiques de l'acétylcholine [95]. Pourtant, l'action du bupropion sur la dopamine et la noradrénaline n'est pas claire, car il est un faible inhibiteur du DAT et un inhibiteur 10 fois plus faible du transporteur NAT [95]. De plus, son affinité in vitro est plus faible que de nombreux médicaments ou même que de certains ISRS, comme la sertraline [96].
- La mirtazapine est un antagoniste des auto- et hétérorécepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques centraux [87, 97]. Le blocage des autorécepteurs présynaptiques augmente directement la libération de la noradrénaline. D'autre part, le blocage des hétérorécepteurs sur les terminaisons nerveuses sérotoninergiques augmente la libération de la sérotonine. Les propriétés antagonistes de la mirtazapine au niveau des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>3</sub>, entraînent une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique médiée par la 5-HT<sub>1A</sub> [87, 97].

- La trazodone et la néfazodone partagent un mécanisme d'action en commun. Ils augmentent la transmission sérotoninergique par une inhibition de la recapture de la sérotonine et par un antagonisme des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> [87].
- La vortioxétine agit comme un inhibiteur du transporteur SERT, un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> et 5-HT<sub>1D</sub>, un agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>1B</sub> et un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> [98]. L'administration aiguë de la vortioxétine augmente significativement les taux de la sérotonine dans l'hippocampe ventral du rat et ces augmentations étaient deux fois plus élevées que celles obtenues avec d'autres antidépresseurs [98]. L'affinité élevée de la vortioxétine pour le transporteur SERT combinée à son action sur les récepteurs 5-HT peuvent expliquer ces augmentations significatives des niveaux de la sérotonine par rapport aux autres antidépresseurs comme les ISRS qui ne ciblent que le transporteur SERT et ont une affinité négligeable pour les récepteurs 5-HT.
- La vilazodone présente un double mécanisme d'action, il inhibe de manière puissante et sélective le transporteur SERT et se lie sélectivement aux récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> avec une affinité élevée tout en produisant un effet agoniste partiel [99]. L'effet agoniste partiel de la vilazodone entraîne une inactivation des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> en les désensibilisant par une stimulation partielle et chronique, tout en préservant l'activité des récepteurs postsynaptiques 5-HT<sub>1A</sub> qui sont nécessaires à l'activité antidépressive. La désensibilisation des autorécepteurs 5-HT<sub>1A</sub> réduit le rétrocontrôle négatif sur la libération de la sérotonine endogène. Cela conduit, en association avec l'activation des récepteurs postsynaptiques 5-HT<sub>1A</sub> et les propriétés ISRS de la vilazodone, à une libération plus importante de la sérotonine. Il est intéressant de noter que les propriétés agonistes partielles de la vilazodone sur les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> rendent son mécanisme d'action unique que l'on ne trouve pas chez les autres antidépresseurs.
- L'agomélatine a un mode d'action différent de celui des autres antidépresseurs disponibles. Les effets antidépresseurs de l'agomélatine résultent de la synergie entre les propriétés agonistes des récepteurs de la mélatonine MT<sub>1</sub> et MT<sub>2</sub> et les propriétés antagonistes des récepteurs de la sérotonine 5-HT<sub>2C</sub> [100]. L'action mélatoninergique

de l'agomélatine re-synchronise les rythmes circadiens dans des modèles animaux expérimentaux [101]. Les données in vivo indiquent que l'agomélatine a amélioré la libération de la noradrénaline et de la dopamine spécifiquement dans le cortex préfrontal par l'antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub> [101]. Contrairement aux autres antidépresseurs, l'agomélatine est dépourvue d'activité au niveau du récepteur 5-HT<sub>1A</sub>.

#### **1.4.2. Mécanismes post-transductionnels**

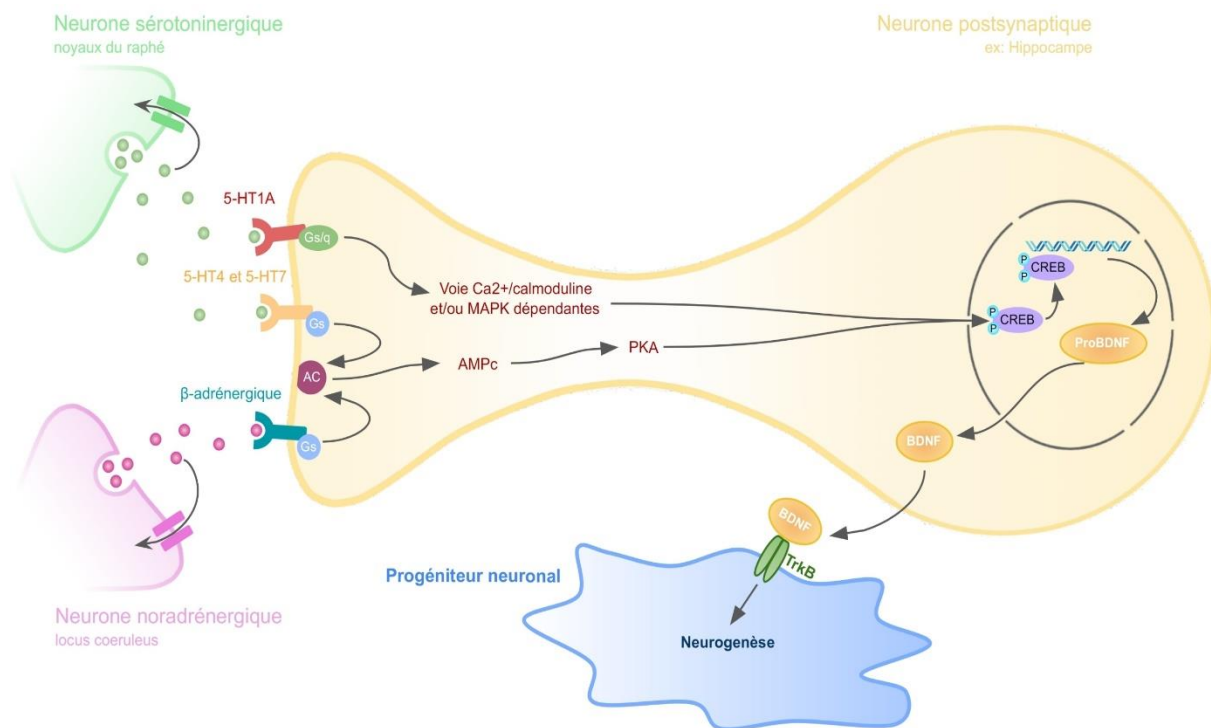
La stimulation des récepteurs sérotoninergiques et noradrénergiques au niveau des neurones postsynaptiques de l'hippocampe provoque l'activation d'une cascade de transduction du signal intracellulaire (Figure 7). Les récepteurs adrénergiques, ainsi que les récepteurs 5-HT<sub>4</sub> et 5-HT<sub>7</sub>, sont couplés à la protéine Gs, de sorte que leur stimulation active la voie de l'adénylate cyclase avec une synthèse conséquente de l'AMPc qui, à son tour, active la protéine kinase A (PKA). D'autre part, les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> sont couplés à la protéine Gi ou Gq, qui active la voie des MAP kinases et/ou les protéines kinases Ca<sup>2+</sup>/calmoduline-dépendantes. Toutes ces voies conduisent à la phosphorylation et l'activation du facteur de transcription CREB (C-AMP Response Element-Binding protein) dans le noyau cellulaire [40].

Le facteur de transcription CREB est une cible majeure de l'action des antidépresseurs, mais les mécanismes précis par lesquels les antidépresseurs stimulent le CREB restent incertains [84]. Cependant, il est important de noter que le récepteur critique responsable des effets médiés par la sérotonine est le 5HT<sub>1A</sub>, et sa stimulation induit une inhibition de la PKA et une activation des MAPK [102]. Ainsi, l'inhibition de la voie des MAP kinases a bloqué les effets des antidépresseurs sérotoninergiques et noradrénergiques dans le test de nage forcée [103]. Par conséquent, la voie des MAP kinases est probablement responsable de l'effet des antidépresseurs pour augmenter l'expression du facteur de transcription CREB.

Le facteur de transcription CREB régule l'expression d'un certain nombre de gènes, dont le plus étudié est le gène du BDNF, qui influence la neuroplasticité et la neurogenèse. Le BDNF agit sur ses récepteurs tyrosine kinase pour activer des cascades intracellulaires

impliquant, au moins en partie, la cascade de signalisation MAPK. Cette voie de signalisation active, par la suite, la synthèse d'enzymes et de protéines impliquées dans l'expression structurelle de la neuroplasticité [104](Figure 7).

Plusieurs études ont montré l'implication du BDNF dans l'action des antidépresseurs. Dans des modèles animaux et d'après des études post-mortem, les niveaux d'expression du BDNF dans l'hippocampe et le cortex préfrontal sont diminués par le stress chronique et augmentés par un traitement chronique d'antidépresseur [104-106]. De plus, l'administration chronique des antidépresseurs de différentes classes a induit une neurogenèse dans l'hippocampe adulte [107]. À la suite de ces observations, il semble que le BDNF agit comme le lien entre le médicament antidépresseur et les changements neuroplastiques qui entraînent l'amélioration des symptômes dépressifs. Bien qu'il existe des preuves soutenant le rôle du BDNF dans le mécanisme des antidépresseurs, certaines études ne rapportent pas une augmentation du BDNF par des traitements antidépresseurs [108].



**Figure 7 : Les mécanismes de transduction du signal intracellulaire après la stimulation des récepteurs adrénergiques et sérotoninergiques postsynaptiques.**

### 1.4.3. Délai d'action retardé des antidépresseurs

Les antidépresseurs conventionnels peuvent rapidement augmenter la concentration intrasynaptique de monoamines, mais leurs effets sur l'amélioration de l'humeur ne surviennent que quelques semaines plus tard. L'autorécepteur somatodendritique 5-HT<sub>1A</sub> a été impliqué de manière centrale dans ce délai d'action retardé de ces molécules. En effet, l'activation de l'autorécepteur 5-HT<sub>1A</sub> par la sérotonine produit un rétrocontrôle inhibiteur sur l'activité des neurones sérotoninergiques, ce qui diminue par la suite la libération de la sérotonine endogène [109]. La présence de cet autorécepteur semble limiter l'action des antidépresseurs à augmenter la concentration de la sérotonine synaptique dans les premiers jours du traitement. Ainsi, une activation prolongée de l'autorécepteur 5-HT<sub>1A</sub> par la sérotonine suite à un traitement chronique par les antidépresseurs, tels que les ISRS, provoque sa désensibilisation. Cela réduit le mécanisme de rétrocontrôle négatif et permet d'obtenir une réponse de type antidépressive en quelques semaines [109] (Figure 8).

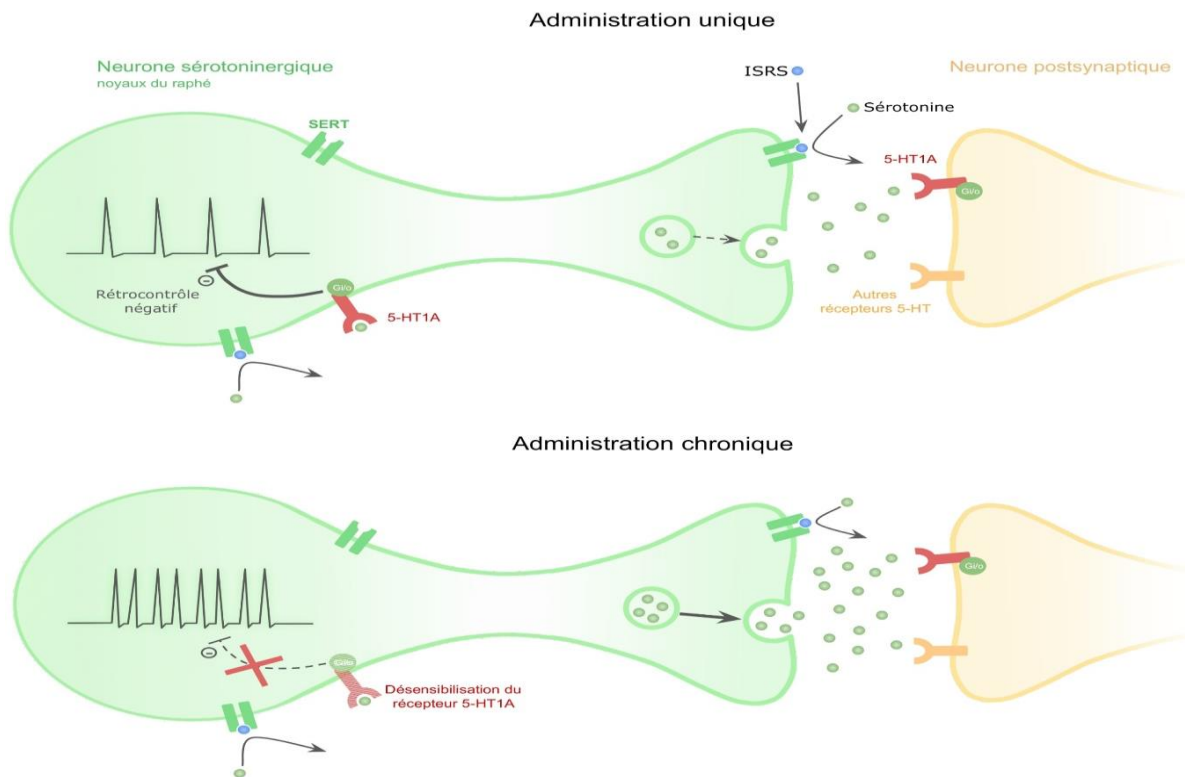


Figure 8 : Un modèle schématisant les modifications adaptatives du récepteur 5-HT<sub>1A</sub> après un traitement par ISRS

Les médicaments qui ciblent les récepteurs 5-HT1A, particulièrement en association avec les ISRS, peuvent être utiles pour diminuer ce délai d'action retardé. Le pindolol, un antagoniste qui se fixe préférentiellement sur les autorécepteurs 5-HT1A, a été évalué afin de réduire le délai d'action retardé des antidépresseurs ISRS ; les résultats ont prouvé l'efficacité clinique du pindolol pour accélérer la réponse aux ISRS dans le TDM [110]. Cependant, une méta-analyse plus récente n'a pas trouvé de preuves soutenant l'efficacité de l'association du pindolol au traitement ISRS [111]. Les antidépresseurs les plus récents ciblent le récepteur 5-HT1A et commencent à avoir un délai d'action moins retardé. La vilazodone a été spécifiquement conçue pour fonctionner à la fois comme un ISRS et un agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A. La vilazodone peut entraîner une désensibilisation plus rapide et plus importante des autorécepteurs 5-HT1A sans entraîner une activation excessive de l'inhibition de la sérotonine médiée par les autorécepteurs 5-HT1A, en agissant uniquement comme un agoniste partiel de ces récepteurs [112]. De plus, la vilazodone se lie à la 5-HT1A avec une affinité plus élevée en un temps plus long que la sérotonine, ce qui contribue également à une désensibilisation plus rapide des autorécepteurs 5-HT1A [112]. Grâce à ce mécanisme d'action, la vilazodone a montré une amélioration de l'humeur dès la première semaine du traitement [113].

Au-delà des récepteurs de la sérotonine, des mécanismes de neuroplasticité peuvent également expliquer le long délai d'action des antidépresseurs. La neuroplasticité est plus qu'une simple reprogrammation des synapses, elle implique également des changements à long terme dans les circuits neuronaux du cerveau qui sont médiés par l'induction de facteurs neurotrophiques tels que le BDNF. Comme déjà discuté, l'administration chronique des antidépresseurs augmente l'expression du BDNF dans l'hippocampe et le cortex préfrontal [104, 106]. Cette induction du BDNF par les antidépresseurs nécessite un traitement chronique pendant 2 à 3 semaines [104], une telle durée est cohérente avec la réponse clinique retardée typique aux antidépresseurs.

## **1.5. Indication**

Le TDM constitue l'indication principale et commune à tous les médicaments antidépresseurs. Les différentes familles d'antidépresseurs sont prescrites en fonction du patient et du type de symptômes dont il souffre. Par exemple, certains antidépresseurs tels que la mirtazapine ou la miansérine, présentent un intérêt dans les épisodes dépressifs qui sont accompagnés des difficultés d'endormissement en raison de leur potentiel sédatif [114]. La plupart des antidépresseurs sont indiqués chez l'adulte, mais certains ISRS peuvent également être indiqués chez la population pédiatrique [115].

Les antidépresseurs constituent une catégorie de médicaments aux indications multiples. Outre leur utilisation dans le TDM, les antidépresseurs sont indiqués secondairement dans le traitement d'autres troubles psychiatriques ; notamment, les troubles obsessionnels compulsifs, la phobie sociale, le trouble de panique, le trouble d'anxiété généralisée et le trouble de stress post-traumatique. Certaines indications secondaires concernent essentiellement les antidépresseurs tricycliques, comme le traitement des douleurs neuropathiques ou de l'énurésie nocturne chez l'enfant âgé de six ans et plus [116].

Certains antidépresseurs peuvent être prescrits pour des indications hors-AMM. Les ISRS et la clomipramine peuvent être indiqués dans l'éjaculation précoce [117]. D'autres antidépresseurs tricycliques, comme l'amitriptyline, peuvent être prescrits dans le cadre d'une insomnie ou d'une migraine, de même pour la trazodone qui peut être utilisée dans l'insomnie [118].

## **1.6. Contre-indication**

Les antidépresseurs sont, comme tout autre médicament, contre-indiqués en cas d'hypersensibilité connue à l'un des constituants de ces produits. Ils sont contre-indiqués dans plusieurs situations et populations à risque, ainsi que lors de l'utilisation concomitante de certains médicaments, comme détaillé ci-dessous.

Les antidépresseurs tricycliques ne doivent pas être prescrits en cas d'antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou de mort subite d'origine cardiaque. Leur

utilisation est contre-indiquée chez les personnes atteintes de glaucome par fermeture de l'angle, car leurs effets anticholinergiques peuvent augmenter le risque de crise oculaire aiguë. De plus, les propriétés anticholinergiques de ces molécules peuvent aggraver le risque de rétention urinaire. Étant donné que les antidépresseurs tricycliques sont métabolisés principalement dans le foie, la prudence est nécessaire lors de la prescription à des patients présentant une atteinte hépatique. Plus précisément, parmi les antidépresseurs tricycliques, il a été démontré que la clomipramine a le taux le plus élevé de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et doit donc être évitée chez les patients dont la fonction hépatique est altérée [119].

Quant aux ISRS et IRSN, ils ne doivent pas être pris avec d'autres ISRS et d'autres médicaments qui augmentent les taux de sérotonine, car l'association pourrait exposer les patients à un risque de syndrome sérotoninergique potentiellement mortel. Il n'est pas conseillé d'associer les ISRS aux antidépresseurs tricycliques, car il a été démontré que cette combinaison augmente les concentrations plasmatiques d'antidépresseurs tricycliques et le risque de syndrome sérotoninergique [120]. Certains ISRS, comme la paroxétine, sont contre-indiqués pendant la grossesse en raison de leurs effets tératogènes, en particulier des malformations cardiaques, s'ils sont prescrits au cours du premier trimestre [121]. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) européen du citalopram et l'escitalopram comprend des contre-indications supplémentaires non incluses dans l'étiquetage américain : l'allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT. La duloxétine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension artérielle non équilibrée, qui pourrait les exposer à un risque potentiel de crise hypertensive. Ce médicament doit également être évité chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou un dysfonctionnement rénal sévère. La venlafaxine augmente le risque de convulsions et les prescripteurs doivent éviter le médicament chez les patients souffrant d'un trouble convulsif [122].

Les IMAO peuvent éventuellement provoquer des interactions médicamenteuses responsables d'un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel. En général, les ISRS, les IRSN, les ATC, le bupropion, la mirtazapine et les sympathomimétiques, y compris les stimulants, sont contre-indiqués avec les IMAO [123]. De plus, les patients doivent avoir

arrêté l'IMAO pendant au moins 14 jours avant de commencer un traitement par ISRS, IRSN ou antidépresseur tricyclique. Les IMAO peuvent également provoquer des interactions avec les aliments. Les IMAO empêchent la dégradation de la tyramine présente dans le corps, dans certains aliments et boissons et dans d'autres médicaments. Les patients qui prennent des IMAO et consomment des aliments ou des boissons contenant de la tyramine présentent un taux de tyramine sérique élevé, qui peut provoquer une augmentation soudaine de la pression artérielle [124]. Même s'il est rare, un niveau élevé de tyramine peut déclencher une hémorragie cérébrale, pouvant même entraîner la mort.

## **1.7. Tolérance**

Les antidépresseurs de deuxième génération (les ISRS, les IRSN et les antidépresseurs avec des mécanismes d'action atypiques) ont remplacé les antidépresseurs classiques (les IMAO et les agents tricycliques). Ils sont devenus le premier choix dans la prise en charge du TDM. Cela n'est pas dû à des différences d'efficacité établies, mais plutôt à leur profil de tolérance généralement plus favorable.

Les patients recevant un traitement antidépresseur peuvent ressentir une multitude d'effets indésirables potentiels au cours du traitement du TDM. Les IMAO sont les médicaments les moins prescrits en raison des nombreux effets indésirables liés à leur puissante activité sur un grand nombre de récepteurs cholinergiques, adrénergiques et histaminergiques. L'hypotension orthostatique est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté des IMAO ; des étourdissements et une tachycardie réflexe peuvent également survenir ; la consommation d'aliments riches en tyramine ou l'association des médicaments à activité sympathomimétique peuvent aussi entraîner une crise hypertensive sévère [125].

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés avec les antidépresseurs tricycliques sont causés par leurs effets antagonistes compétitifs sur les récepteurs muscariniques, histaminiques et adrénergiques. Les effets indésirables anticholinergiques comprennent la sécheresse buccale, la constipation, la rétention urinaire, les troubles visuels, la confusion et le délire ; le blocage des récepteurs histaminiques H1 et muscariniques entraîne une altération des fonctions mnésiques et peut provoquer l'obésité, la somnolence,

ainsi que des effets indésirables cardiovasculaires ; les antidépresseurs tricycliques peuvent ralentir la conduction cardiaque et provoquer une tachycardie. Il est important de noter que l'arythmie cardiaque, l'effet indésirable le plus grave observé avec les antidépresseurs tricycliques, n'apparaît que lors d'un surdosage [125].

Les antidépresseurs de deuxième génération ne sont pas non plus dépourvus de problèmes de tolérance. Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec ces médicaments sont les troubles gastro-intestinaux (y compris les nausées / vomissements, la diarrhée, la constipation, les douleurs abdominales, la dyspepsie, l'anorexie, l'augmentation de l'appétit et la sécheresse buccale). L'escitalopram et la sertraline sont les antidépresseurs les moins tolérés sur le tractus gastro-intestinal. Ils sont associés à tous les effets indésirables gastro-intestinaux à l'exception de la constipation et de l'augmentation de l'appétit. Cependant, la mirtazapine s'est avérée être l'antidépresseur avec le moins d'effets indésirables sur le tractus gastro-intestinal, étant uniquement associée à une augmentation de l'appétit [126]. Dans une large cohorte rétrospective, les effets indésirables les plus fréquemment détectés étaient les céphalées suivies des nausées / vomissements [127]. Néanmoins, dans une méta-analyse récente, il n'y avait pas de différence significative dans le risque relatif de céphalé avec les antidépresseurs de deuxième génération ; les seuls antidépresseurs qui se sont révélés significativement associés à un risque accru de maux de tête par rapport au placebo étaient le bupropion et l'escitalopram [128].

Les ISRS et la venlafaxine sont associés à une latence accrue du sommeil paradoxal et à une réduction du temps global passé en phase REM pendant le sommeil. Ces effets indésirables rapportés sur le sommeil semblent dose et temps dépendants et sont plus notables au début du traitement [129].

Un ensemble significatif de données montre que les antidépresseurs peuvent affecter différemment la fonction sexuelle sous de multiples aspects, conduisant à une réduction de la libido, un dysfonctionnement de l'excitation (érection chez les hommes et lubrification vaginale chez les femmes) et des dysfonctionnements orgasmiques. Ces dysfonctionnements sexuels sont observés avec les ISRS et les IRSN. Cependant, certaines molécules telles que le

bupropion, la mirtazapine, la néfazodone et la vilazodone, sont moins associées à ces effets indésirables [130].

De nombreux rapports de cas ont associé des symptômes extrapyramidaux à l'utilisation des ISRS et des IRSN [131], bien que ces médicaments soient dépourvus d'effet antagoniste direct sur les récepteurs post-synaptiques D2. L'incidence des symptômes extrapyramidaux semble être la plus élevée chez les patients prenant de la duloxétine, suivie de la sertraline, de l'escitalopram, de la paroxétine, de la fluoxétine, du bupropion et du citalopram par ordre décroissant d'incidence [132]. L'utilisation des ISRS peut entraîner un syndrome sérotoninergique, qui est une complication hautement hétérogène et potentiellement mortelle, caractérisé par une triade de changements d'état cognitivo-comportementale, d'hyperactivité végétative et d'anomalies neuromusculaires [133]. Le risque du syndrome sérotoninergique peut être important en cas de surdosage aux ISRS ou lors d'interaction médicamenteuse avec des médicaments associés au syndrome sérotoninergique, comme l'association d'un IMAO avec un ISRS [133, 134].

Le traitement antidépresseur de deuxième génération est significativement associé à un changement de poids à long terme [135]. Ces médicaments peuvent induire également une hépatotoxicité, en particulier chez les patients âgés et ceux polymédiqués, et ce risque semble être plus élevé avec la néfazodone, le bupropion, l'agomélatine et la duloxétine [136].

Le profil de sécurité cardiovasculaire des antidépresseurs de nouvelle génération est significativement amélioré par rapport aux antidépresseurs tricycliques [137, 138]. Néanmoins, les ISRS sont susceptibles de provoquer des effets indésirables cardiovasculaires légers, comme une hypotension orthostatique, un léger ralentissement de la fréquence cardiaque et des anomalies de la conduction telles que l'allongement de l'intervalle QT [138]. Parmi les ISRS, le citalopram semble être l'agent le plus significativement associé à l'allongement de l'intervalle QTc [139].

Les IRSN présentent de nombreuses similitudes avec les ISRS en termes d'effets indésirables. Contrairement aux ISRS, les IRSN ont été associés à une augmentation de la fréquence cardiaque basale [138]. Les antidépresseurs atypiques présentent un profil de

sécurité cardiovasculaire plus favorable que les autres antidépresseurs [138], bien que les données sur les antidépresseurs les plus récemment approuvés restent limitées.

Les effets indésirables induits par les antidépresseurs conduisent souvent à des réductions de dose et / ou à des changements thérapeutiques, qui ont pour conséquence de retarder la rémission. Ces effets indésirables contribuent également à l'arrêt du traitement et au manque d'observance. Il a été rapporté qu'environ la moitié des patients ayant reçu un antidépresseur arrêtent prématurément leur traitement dans un délai de 6 mois [140]. Les effets indésirables sont la raison la plus fréquemment invoquée par les médecins et les patients pour l'arrêt du traitement [141]. Les patients inquiets des effets indésirables étaient 3 fois plus susceptibles d'arrêter le traitement que les patients sans de telles inquiétudes [142].

## **2. Recommandations de traitement**

Les recommandations de bonne pratique clinique pour le traitement du TDM sont publiées par plusieurs groupes d'experts américains et européens, comme la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) [2, 21] ; l'APA [143] ; National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [144] ; la Haute Autorité de santé (HAS) [145] ; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) [146]. Les recommandations publiées par ces groupes d'experts sont toutes basées sur des niveaux de preuves scientifiques établies et sont similaires concernant les principes de base du traitement du TDM [147]. Ces recommandations sont présentées ci-dessous.

### **2.1. Modalités de traitement**

Les modalités de traitement initial doivent être choisies en fonction des caractéristiques cliniques (par exemple la gravité des symptômes dépressifs, la présence de troubles concomitants ou de facteurs de stress psychosociaux), ainsi que d'autres facteurs (par exemple la préférence du patient, les expériences de traitements antérieurs et l'accessibilité à une psychothérapie) [143].

La prise en charge par psychothérapie en première intention est recommandée dans les épisodes dépressifs d'intensité légère à modérée, ou en association avec un traitement

antidépresseur dans les épisodes sévères. Le traitement antidépresseur est recommandé comme choix de traitement initial dans les épisodes dépressifs d'intensité modérée à sévère où le risque de suicide est plus élevé. Les recommandations diffèrent en ce qui concerne l'introduction des antidépresseurs dans les épisodes dépressifs légers. En fonction des caractéristiques individuelles et/ou des préférences du patient, un traitement antidépresseur peut être indiqué dans les épisodes dépressifs légers ; sinon, la psychothérapie seule peut suffire [2].

## **2.2. Choix de l'antidépresseur**

Comme déjà discuté, il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs. Ainsi, le choix initial d'un médicament antidépresseur sera largement basé sur son innocuité, sa tolérance et ses propriétés pharmacologiques (tel que la demi-vie, les interactions médicamenteuses potentielles). D'autres facteurs supplémentaires peuvent être également pris en considération lors du choix du traitement, tels que la réponse du patient aux antidépresseurs lors d'épisodes précédents, le coût et la préférence du patient [143].

Il est recommandé de prescrire en première intention un ISRS, un IRSN ou même un antidépresseur atypique comme la mirtazapine ou le bupropion. Les antidépresseurs tricycliques sont recommandés en deuxième intention en raison de leur faible profil de tolérance. Les IMAO ne sont recommandés qu'en dernier recours et doivent être limités aux patients qui ne répondent pas aux autres traitements. En raison de la nécessité de restrictions alimentaires, de leurs effets indésirables graves et des interactions médicamenteuses, les IMAO font l'objet d'une prescription spécialisée [2, 143, 144].

## **2.3. Posologies**

Une fois qu'un médicament antidépresseur a été sélectionné, le traitement peut démarrer aux doses suggérées dans le tableau 3. La dose doit dépendre de l'âge du patient, de la présence de comorbidités, de la pharmacothérapie concomitante ou des effets indésirables de l'antidépresseur [143]. Les doses initiales doivent être progressivement augmentées aux doses

thérapeutiques complètes (par des étapes incrémentielles) pour le maintien de la tolérance, surtout pour les antidépresseurs à faible profil de tolérance. Ainsi, les doses initiales et les doses usuelles pour les adultes dans le tableau 3 sont destinées à servir de guide général. Cependant, les doses en pratique clinique peuvent varier d'un individu à l'autre.

Pour certains antidépresseurs, tels que les antidépresseurs tricycliques, la limite de dose supérieure reflète le risque de toxicité. Cependant, pour d'autres médicaments, tels que les ISRS, des doses plus élevées peuvent être utilisées en toute sécurité, mais sans preuve d'une efficacité globale supérieure [144]. Il est généralement admis que la réponse aux antidépresseurs tricycliques est partiellement liée à la dose, mais cet effet n'a pas été démontré pour les ISRS. En effet, pour atteindre la dose thérapeutique efficace d'un antidépresseur tricyclique, la dose doit être augmentée, ce qui augmente également le risque de toxicité. Ce n'est cependant pas le cas pour les ISRS, car ils sont mieux tolérés à des doses plus élevées et leur efficacité n'est pas dose-dépendante. Par conséquent, une grande proportion de patients qui reçoivent les antidépresseurs tricycliques n'a jamais reçu de "dose efficace", alors que les ISRS sont systématiquement prescrits à une "dose efficace" dans une proportion beaucoup plus élevée [144].

**Tableau 3 : Posologies recommandées des antidépresseurs dans le TDM**

Médicaments DCI	Posologie initiale (mg/jour)	Posologie usuelle (mg/jour)
<b>Imipraminiques</b>		
Amitriptyline	25 – 50	100 – 300
Clomipramine	75	75 – 150
Imipramine	25 – 50	100 – 300
Maprotiline	75	100 – 225
Trimipramine	25 – 50	75 – 300
Désipramine	25 – 50	100 – 300
Doxepine	25 – 50	100 – 300
Nortriptyline	25	50 – 200
<b>IMAO</b>		
<i>Non sélectifs/Irréversible :</i>		
Tranlycypromine	10	30 – 60
Phénelzine	15	45 – 90
<i>Spécifique/Réversible de la MAO-A :</i>		
Moclobémide	150	300 – 600
<b>ISRS</b>		
Citalopram	20	20 – 60
Escitalopram	10	10 – 20
Fluoxétine	20	20 – 60
Fluvoxamine	50 – 100	100 – 150
Paroxétine	20	20 – 60
Sertraline	50	50 – 200
<b>IRSN</b>		
Desvenlafaxine	50	50
Duloxétine	60	60 – 120
Milnacipran	100	100
Venlafaxine	37,5	75 – 375
<b>Autres</b>		
Agomélatine	25	25 – 50
Bupropion	150	300 – 450
Mirtazapine	15	15 – 45
Néfazodone	50	150 – 300
Vilazodone	10	20 – 40
Vortioxétine	10	10 – 20

Note : ce tableau est construit à partir des résumés des caractéristiques du produit.  
 Abréviations : IMAO, inhibiteurs de monoamine oxydase ; IRSN, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine;

## **2.4. Durée du traitement**

La durée totale du traitement antidépresseur d'un épisode dépressif majeur est comprise entre 6 mois et 1 an : 6 à 12 semaines de phase de traitement aiguë qui vise la rémission complète des symptômes ; 4 à 9 mois de traitement de consolidation dans le but de prévenir les rechutes [2, 143].

Une phase supplémentaire de traitement d'entretien est préconisée afin de prévenir les récurrences de la dépression. Cette phase prophylactique est envisagée pour les patients qui ont eu au moins trois épisodes dépressifs majeurs ou des facteurs de risques supplémentaires de récurrences (tels que la présence de symptômes résiduels, des facteurs de stress psychosociaux persistants, un âge précoce d'apparition et des antécédents familiaux de troubles de l'humeur) [143]. La durée de la phase d'entretien peut varier de 3 ans à la vie, mais en général, plus le pronostic est défavorable, plus le traitement d'entretien est long [21].

## **2.5. Suivi**

Durant la phase aiguë du traitement, le patient doit être surveillé attentivement et systématiquement pour rechercher un comportement suicidaire, une agitation ou un autre facteur majorant le risque suicidaire, mais également pour évaluer la réponse à la pharmacothérapie et identifier les effets indésirables somatiques. Si des effets indésirables surviennent, une stratégie initiale consiste à réduire la dose de l'antidépresseur ou à passer à un antidépresseur qui n'est pas associé à cet effet indésirable. Un traitement par benzodiazépine (ou apparenté) peut être associé en début de traitement antidépresseur pour une durée de deux semaines en cas d'anxiété, d'agitation ou d'insomnie invalidantes [2, 143, 145].

Pendant la phase de continuation du traitement, le patient doit être étroitement surveillé afin de détecter tout signe d'une éventuelle rechute. L'évaluation systématique des symptômes, des effets indésirables, de l'observance et de l'état fonctionnel est essentielle. Pour réduire le risque de rechute, les patients qui ont été traités avec succès par des

antidépresseurs dans la phase aiguë doivent continuer le traitement avec ces agents à la même dose pendant 4 à 9 mois [143, 145].

Durant la phase d'entretien, les patients doivent être suivis systématiquement à des intervalles réguliers en raison du risque de récurrence. Il est important de vérifier régulièrement l'observance du traitement et de surveiller la tolérance de la pharmacothérapie. Lorsque le patient développe une condition médicale pendant le traitement d'entretien, des interactions médicamenteuses potentielles doivent être envisagées [143, 145].

## **2.6. Appréciation de la réponse**

L'efficacité du traitement initial peut être appréciée en effectuant une évaluation approfondie de la réponse du patient à l'antidépresseur dans un délai défini. À cet égard, des échelles d'évaluation de la dépression utilisées dans les essais cliniques peuvent être recommandées, comme l'échelle HDRS [10] ou le MADRS [11]. Des échelles d'auto-évaluation des patients, par exemple le BDI, peuvent être utilisées en complément avec les échelles HDRS et MADRS [14]. Les critères de seuil recommandés pour la réponse au traitement suggérés par la WFSBP [21] sont :

- Non-réponse : diminution  $\leq$  à 25 % du score de la symptomatologie dépressive initiale
- Réponse partielle : diminution de 26 % à 49 % du score de la symptomatologie dépressive initiale
- Réponse : diminution  $\geq$  à 50 % du score de la symptomatologie dépressive initiale
- Réponse avec symptômes résiduels : réponse avec rémission partielle.
- Rémission : aucun symptôme ou très peu de symptômes de gravité mineure pendant au moins trois semaines, avec un score absolu sur l'échelle (par exemple un score HDRS de 7) et une amélioration du fonctionnement psychosocial et professionnel.

L'évaluation de la réponse au traitement antidépresseur nécessite de s'assurer que le diagnostic de l'épisode dépressif majeur est correct et que les médicaments ont été utilisés à des doses efficaces pendant une durée adéquate, avec une bonne observance de la part du patient. Il est généralement recommandé d'utiliser un traitement antidépresseur adéquat

pendant au moins quatre à six semaines avant de pouvoir juger l'obtention ou non d'une réponse clinique [143].

## **2.7. Arrêt du traitement**

La décision d'interrompre le traitement doit être basée sur la probabilité de récurrence, la fréquence et la gravité des épisodes passés, la persistance des symptômes dépressifs après la guérison, la présence de troubles concomitants et les préférences du patient [143].

Il est recommandé d'arrêter progressivement le traitement antidépresseur sur une période de plusieurs semaines [143, 145]. Une telle diminution permet la détection de symptômes récurrents à un moment où le patient est encore partiellement traité et peut donc reprendre plus facilement un traitement thérapeutique complet si nécessaire. De plus, une telle diminution peut aider à minimiser la survenue d'un syndrome d'arrêt des antidépresseurs qui peut apparaître en cas d'arrêt brutal, particulièrement avec un traitement antidépresseur à demi-vie courte. Une autre stratégie pour réduire le risque de syndrome d'arrêt consiste à un passage temporaire à un traitement antidépresseur à demi-vie plus longue [143].

Les syndromes d'arrêts des antidépresseurs sont problématiques, car leurs symptômes comprennent des troubles de l'humeur, du sommeil, de l'énergie et de l'appétit, et peuvent donc être confondus ou masquer des signes de rechute [145]. Par conséquent, l'arrêt du traitement doit être surveillé attentivement et les patients doivent être avisés de ne pas arrêter brusquement leur traitement antidépresseur.

Les patients qui ont eu une récurrence après l'arrêt du traitement antidépresseur doivent être considérés comme ayant présenté un autre épisode dépressif majeur. Ces patients doivent recevoir un traitement de phase aiguë adéquat suivi d'un traitement de phase de continuation et éventuellement d'un traitement de phase d'entretien [145].

## **3. Évaluation de l'efficacité des antidépresseurs**

Les médicaments antidépresseurs sont évalués pour déterminer leur applicabilité dans la pratique clinique. Les essais randomisés en double aveugle, contrôlés par placebo sont la

méthodologie de référence, dans laquelle les patients sont assignés en double aveugle à un groupe de placebo ou à un groupe de médicament actif. Cependant, les résultats de ces études ne peuvent être généralisés qu'au traitement du TDM tel que réalisé dans les essais randomisés contrôlés. Ainsi, il est important de déterminer l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement de patients dans des conditions qui simulent la pratique clinique réelle.

### **3.1. Résultats des méta-analyses**

Les autorités réglementaires, telles que l'Agence européenne des médicaments (EMA) en Europe et la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, exigent des essais randomisés en double aveugle, contrôlés par placebo, pour approuver l'efficacité d'un nouvel antidépresseur [148]. La différence au point final de l'étude entre les antidépresseurs et le placebo, montrée dans les essais contrôlés par placebo, est généralement utilisée comme base pour décider si de nouveaux antidépresseurs potentiels peuvent être approuvés ou rejetés. Les revues systématiques et les méta-analyses présentent les résultats en combinant et en analysant les données de différents essais randomisés contrôlés disponibles. Ces méthodes de recherche sont des outils puissants qui peuvent surmonter les difficultés liées à la réalisation d'essais randomisés contrôlés à grande échelle.

Les méta-analyses des essais randomisés contrôlés rapportent généralement que les antidépresseurs sont 20 à 30 % plus efficaces que le placebo [149]. Une revue méta-analytique des essais randomisés contrôlés par placebo des épisodes dépressifs majeurs aigus rapportés au cours des trois dernières décennies, montre que les taux de réponse bruts étaient en moyenne de 54 % avec des antidépresseurs approuvés par la FDA, contre 37 % avec le placebo [150]. Ces différences favorisent les médicaments antidépresseurs de 17 % par rapport au placebo.

En termes de comparaison de l'efficacité entre les antidépresseurs, plusieurs méta-analyses ont montré une efficacité comparable entre les antidépresseurs tricycliques et les ISRS, bien que les ISRS ont un avantage en matière de tolérance vis-à-vis de la plupart des antidépresseurs tricycliques [151-153]. Les IMAO ont une efficacité comparable à celle des autres antidépresseurs. Cependant, chez les patients atteints de TDM atypique, les IMAO

peuvent être plus efficaces que les antidépresseurs tricycliques [154]. Une méta-analyse a comparé l'efficacité des antidépresseurs de deuxième génération pour le traitement du TDM chez les adultes [155]. Cette étude est une mise à jour d'une revue systématique précédente financée par "the Agency for Healthcare Research and Quality" (AHRQ). Sur la base de 234 études, dont 118 étaient des essais "head-to-head" qui comparent l'efficacité de l'antidépresseur par rapport à d'autres médicaments antidépresseurs actifs, aucune différence d'efficacité n'a été trouvée entre les antidépresseurs de deuxième génération pour le traitement du TDM. Néanmoins, les médicaments diffèrent en ce qui concerne le début d'action et la tolérance qui peuvent influencer sur le choix de l'antidépresseur.

Cipriani et al [156] ont réalisé en 2018 la plus grande méta-analyse, quant aux nombres d'études incluses et de participants, sur l'efficacité et l'acceptabilité des médicaments antidépresseurs chez les adultes atteints de TDM. Cette étude inclut 21 antidépresseurs de 522 essais contrôlés randomisés en double aveugle et comprend des études publiées et non publiées. Les essais inclus ont évalué un traitement à court terme avec des antidépresseurs pendant une durée moyenne de huit semaines. Les résultats ont révélé que tous les antidépresseurs étaient plus efficaces que le placebo [156], avec un odds ratio moyen pour tous les antidépresseurs combinés de 1,66 pour la réponse et 1,56 pour la rémission [157]. En ce qui concerne la comparaison de l'efficacité des antidépresseurs dans cette étude, de faibles différences entre les antidépresseurs ont été trouvées lorsque des essais contrôlés par placebo ont été inclus dans l'analyse. Néanmoins, dans les essais "head-to-head", il y avait plus de variabilité au niveau de l'efficacité. L'escitalopram, la mirtazapine, la paroxétine, l'agomélatine et la sertraline étaient respectivement plus efficaces et plus tolérables que les autres antidépresseurs. La réboxétine, la trazodone et la fluvoxamine, quant à eux, ont été associées respectivement à des profils d'efficacité et d'acceptabilité généralement inférieurs à ceux des autres antidépresseurs, faisant de ces médicaments une option moins favorable [156]. Malgré ces résultats, il existe plusieurs limites méthodologiques qui ont été soit méconnues, soit sous-estimées et qui peuvent influencer les résultats de cette méta-analyse [158, 159]. En outre, les effets apparents des antidépresseurs rapportés dans la méta-analyse de Cipriani et al, ne peuvent être généralisés qu'au traitement de la dépression tel que réalisé

dans les essais randomisés contrôlés [160]. Ainsi, les résultats ne peuvent pas guider, par exemple, le choix de l'antidépresseur chez les patients qui n'ont pas répondu à un ou plusieurs antidépresseurs. De même, les essais randomisés contrôlés durent environ 8 semaines et donc les résultats ne peuvent pas aider à tirer des conclusions sur l'efficacité et l'innocuité des antidépresseurs pendant le traitement de phase de continuation et d'entretien [160].

### **3.2. STAR\*D : efficacité en vie réelle**

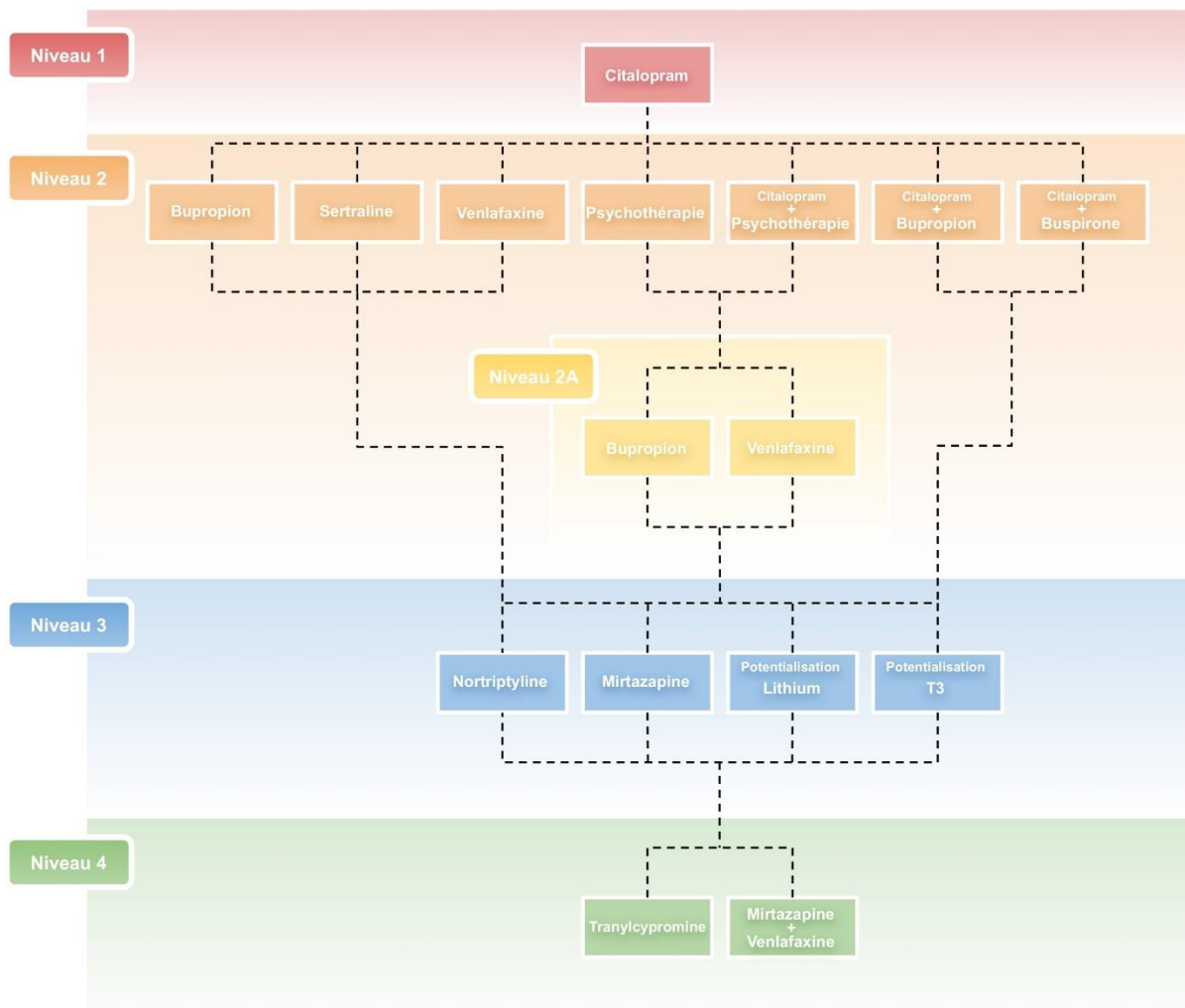
Étant donné que les patients dans la vie réelle sont diagnostiqués, évalués, traités et suivis assez différemment de ceux des essais cliniques, les résultats des méta-analyses ne permettent pas nécessairement de prédire avec précision l'efficacité des antidépresseurs dans la vie réelle. Dans le but de se rapprocher de la vie réelle, l'institut national de la santé mentale aux Etats-Unis (NIMH) a conduit une large étude, STAR\*D (The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study), qui a été entreprise pour examiner le traitement du TDM dans un contexte réel. Au coût de 35 millions de dollars américains sur six ans, le but de cette étude consistait à déterminer l'efficacité à la fois de la pharmacothérapie et de la thérapie cognitive. Ainsi, de définir de manière prospective lequel des traitements est le plus efficace pour les patients atteints de TDM qui n'ont pas répondu à un traitement initial avec les ISRS [4].

#### **3.2.1. Design de l'étude**

Après le recrutement de plus de 4000 patients, 2876 patients âgés de 18 à 75 ans ont participé à l'étude, répondant aux critères diagnostiques du DSM-IV pour le TDM non psychotique, avec un score de base de 14 sur l'échelle de HDRS à 17 items [4, 161]. Les critères d'exclusion étaient minimaux (excluant uniquement les femmes enceintes ou allaitantes, les patients ayant un diagnostic primaire de troubles bipolaires, psychotiques, obsessionnels-compulsifs ou alimentaires, ou ayant une dépendance à une substance nécessitant une désintoxication, et ceux qui ont des conditions médicales qui contre-indiquent les médicaments du protocole), rendant la population STAR\*D beaucoup plus généralisable à la pratique clinique que ceux d'un essai randomisé contrôlé typique. La dépression a été évaluée par des instruments de mesure comme l'échelle de HDRS, le QIDS-C (Quick

Inventory of Depressive Symptomatology–Clinician) à 16 items et le QIDS-SR (QIDS–Self-Report) à 16 items. L'étude STAR\*D avait la rémission (la quasi-absence de symptômes, plutôt qu'une simple réduction des symptômes) comme critère de jugement principal, définie comme un score  $\leq 7$  selon le HDRS à 17 items ou un score  $\leq 5$  selon le QIDS-SR. La réponse a été définie comme une réduction d'au moins 50 % du score de la symptomatologie dépressive initiale mesurée par le QIDS-SR.

L'étude STAR\*D consiste en une succession de 4 niveaux testant les escalades thérapeutiques les plus actuelles [161], comme décrit sur la Figure 9. Tout au long des 4 niveaux, les patients obtenant une rémission ou une réponse après un essai adéquat ont été autorisés à entrer dans un suivi de 12 mois. Cependant, les patients qui ont eu une réponse mais qui n'ont pas obtenu une rémission, ainsi que les patients non-répondants et non tolérants, ont été fortement encouragés à entrer dans le niveau de traitement suivant. Au niveau 1, tous les patients ont été traités avec des doses flexibles de citalopram jusqu'à 14 semaines ; au niveau 2, les patients étaient randomisés entre des groupes de substitution vers la thérapie cognitive, la sertraline, la venlafaxine, ou le bupropion, et des groupes de combinaison de traitement à l'antidépresseur initial par le bupropion, la buspirone ou la psychothérapie ; les patients qui ont eu un échec avec les stratégies de substitution ou de combinaison de traitement par la psychothérapie doivent passer au niveau 2A, substitution par le bupropion ou la venlafaxine; au niveau 3, les patients étaient randomisés pour une substitution par la nortriptyline ou par la mirtazapine, ou une potentialisation par des agents pharmacologiques ne possédant pas par eux-mêmes d'activité antidépressive, incluant le lithium ou les hormones thyroïdiennes (T3) ; au niveau 4, une approche de substitution par la tranlycypromine ou par la mirtazapine associée à la venlafaxine a été proposée.



**Figure 9 : Schéma thérapeutique proposé dans l'étude STAR\*D.**

### 3.2.2. Résultats

Les taux de rémission au niveau 1 étaient de 28 % (mesurés par HDRS) et de 33 % (mesurés par QIDS-SR), tandis que les taux de réponse étaient de 47 % (mesurés par QIDS-SR). Les taux de rémission (mesurés par HDRS) varient de 18 % (substitution par la sertraline) à 30 % (combinaison par la buspirone) au niveau 2, de 12 % (substitution par la mirtazapine) à 25 % (potentialisation par la T3) au niveau 3 et de 7 % (substitution par la tranylcypromine) à 14 % (association de mirtazapine et de venlafaxine) au niveau 4 [4, 162]. Le délai moyen nécessaire pour obtenir une rémission était d'environ 7 semaines [163]. Les

taux de rémission basés sur l'échelle QIDS-SR, étaient généralement similaires ou légèrement supérieurs aux taux de rémission basés sur l'échelle HDRS [4]. Les taux de rémission et de réponse étaient plus élevés dans les niveaux 1 et 2 que dans les deux derniers niveaux [4]. Les taux d'abandon sont élevés et augmentent tout au long des différentes étapes de l'étude [164].

Il est important de noter qu'il n'y avait pas de différences statistiquement significatives dans les taux de rémission ou de réponse entre les différentes stratégies thérapeutiques à chaque niveau de traitement. Certaines options de traitement présentaient des avantages par rapport à d'autres en termes de profil de tolérance, de délai de rémission ou de réponse [165].

Les taux cumulatifs de rémission (mesurés par QIDS-SR) pour les niveaux d'étude 1 à 4 étaient respectivement de 33 %, 57 %, 63 % et 67 % pour les patients qui sont restés dans l'étude [163]. Cette estimation ne prend pas en compte les taux d'abandon et suppose que ceux qui ont quitté l'étude avaient les mêmes taux de rémission que ceux qui sont restés dans le protocole.

En conclusion, la probabilité de rémission après deux niveaux de traitement diminue considérablement. La rémission peut prendre plus de temps que prévu et nécessite probablement des schémas thérapeutiques plus compliqués, car environ les deux tiers des patients ne peuvent atteindre une rémission qu'après quatre niveaux de traitement [166].

---

**PARTIE III : LA RÉSISTANCE  
PHARMACOLOGIQUE DANS LE  
TROUBLE DÉPRESSIF MAJEUR**

---

## **1. Le concept de pharmacorésistance dans le trouble dépressif majeur**

La pharmacorésistance dans le TDM fait référence à un épisode dépressif majeur qui n'a pas répondu au traitement antidépresseur. À l'heure actuelle, aucune définition uniforme de la résistance à la pharmacothérapie dans le TDM n'est disponible [167]. Le terme « résistance » est généralement appliqué soit à un épisode qui ne répond pas au traitement antidépresseur, soit à l'absence de réponse à un traitement pharmacologique auparavant efficace, lorsque le même médicament est repris après une période sans traitement. La première utilisation du terme résistance est la plus courante, mais la seconde se produit également dans un nombre considérable de cas [168]. Nous pouvons distinguer deux types de résistance au traitement, absolue et relative. La résistance absolue au traitement est définie comme l'échec à répondre à un essai antidépresseur adéquat (en termes de dose et de durée), et la résistance relative au traitement (dite pseudo-résistance) est définie comme la non-réponse à un traitement inadéquat. La pseudo-résistance peut englober le profil des patients qui se sont vu prescrire des doses sous-optimales et des durées de traitement antidépresseur inappropriées, ou qui ont arrêté prématurément un médicament pour un certain nombre de raisons, y compris les effets indésirables intolérables ou la non-observance du patient.

La pharmacorésistance pose un problème de définition, car les critères varient selon les études, que ce soit au niveau de la terminologie utilisée (dépression résistante, réfractaire, difficile à traiter, chronique, etc.), ou de la variabilité du nombre et du type d'essais d'antidépresseurs à considérer [169]. Ce qui constitue un échec du traitement antidépresseur d'un épisode dépressif majeur a fait l'objet d'un débat considérable. Néanmoins, plusieurs auteurs soutiennent qu'il s'agit probablement de l'échec à obtenir une rémission [170], comme montré dans l'étude STAR\*D qui a utilisé ce critère pour définir un essai antidépresseur comme réussi [161]. En outre, les guides de pratique pour le traitement de la dépression diffèrent en ce qui concerne la dose et la durée adéquate, et le nombre minimum d'essais de traitement à considérer pour définir la résistance au traitement antidépresseur ; ainsi, plusieurs

guidelines comme le NICE et le WFSBP, préfèrent envisager le terme « réponse inadéquate ». Les critères utilisés dans les guidelines et les consensus sont résumés dans le tableau 4.

Bien que la dépression pharmacorésistante est un concept très variable et manque de définition consensuelle, il existe un consensus pour définir la fin de la résistance par l'obtention d'une rémission symptomatique complète [171]. Ainsi, nous réalisons que le concept de la résistance au traitement antidépresseur peut prendre différentes présentations cliniques, allant de l'absence de réponse au traitement (diminution  $\leq$  à 25 % du score de la symptomatologie dépressive initiale) à une réponse sans rémission complète, autrement dit une rémission partielle.

La non-rémission et la non-réponse au traitement antidépresseur dans le TDM est généralement désignée dans la littérature scientifique par le terme « dépression résistante ou réfractaire au traitement ». Plus récemment, un nouveau terme a été introduit « dépression difficile à traiter » afin de surmonter les limites dans la conceptualisation et l'opérationnalisation du premier terme. Une distinction importante doit être faite entre ces termes, car ils sont souvent utilisés à tort comme synonymes pour décrire une incapacité à répondre à un nombre indéterminé d'essais adéquats impliquant un ou plusieurs cycles de traitement antidépresseur.

**Tableau 4 : Définitions de la résistance au traitement utilisées en pratique clinique à partir de consensus et de guidelines.**

Guideline	Critères de diagnostic	Nombre minimum d'essais de traitement	Durée du traitement	Dose	Critères de la résistance
APA [143]	DSM-IV	Non défini	4 - 8 semaines	Limite supérieure d'une dose d'antidépresseur	Amélioration minime ou nulle des symptômes
CANMAT [146]	DSM	2 antidépresseurs (classe non précisée)	Non définie	Non définie	Non définis
GSRD [172]	DSM-IV	2 antidépresseurs, n'importe quelle classe (ou même classe)	≥ 4 semaines	Dose optimale d'antidépresseur prescrit (au moins aussi élevée que la dose la plus faible définie efficace dans le RCP)	Score persistant ≥ 17 (HDRS 17 items)
Maudsley [173]	Non précisé	3 antidépresseurs (classe non précisée)	≥ 3 semaines	Au moins la dose minimale efficace	"Aucun effet"
McAllister-Williams et al. (consensus) [174]	Non précisé	≥ 3 antidépresseurs (classe différente)	8 semaines	Maximum autorisé ou maximum toléré (où la dose maximale tolérée est la dose thérapeutique minimale)	Absence de rémission complète ou prolongée des symptômes
NICE [144]	DSM	Non défini	3 - 4 semaines	"Dose thérapeutique"	"Réponse inadéquate"
WFSBP [2]	Non précisé	2 antidépresseurs, n'importe quelle classe (ou même classe)	"Adéquate"	"Adéquate"	"Réponse inadéquate"

Abréviations: APA, American Psychiatric Association; CANMAT, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GSRD, European Group for the Study of Resistant Depression; NICE, National Institute for Health and care Excellence; RCP, Résumé des caractéristiques du produit; WFSBP, World Federation of Societies of Biological Psychiatry.

## **1.1. La dépression résistante ou réfractaire au traitement**

La terminologie la plus largement utilisée est la dépression résistante ou réfractaire au traitement “pour treatment resistant or refractory depression (TRD)”. Elle se définit habituellement comme l’absence de réponse à deux antidépresseurs de mécanismes d’action différents utilisés à des doses adéquates et sur une durée suffisante [175]. Il existe cependant des problèmes méthodologiques liés à cette définition. Cette dernière suppose que la maladie est plus difficile à traiter lorsqu’il y a une non-réponse à 2 agents antidépresseurs de classes différentes par rapport au cas où il y a une non-réponse à 2 agents de la même classe et, indirectement, elle postule qu’un changement au sein d’une même classe d’antidépresseurs est moins efficace que le passage à une autre classe [176]. Il est significatif qu’aucune de ces hypothèses n’a été entièrement confirmée par la littérature actuelle [176]. Comme déjà discuté dans la deuxième partie de ce travail, il n’existe pas de différence d’efficacité cliniquement significative démontrée entre les différents types d’antidépresseurs. En plus, le terme de dépression résistante au traitement définit rarement le degré d’amélioration requis, et néglige le rôle des caractéristiques de la maladie, des facteurs psychosociaux, de l’intolérance au traitement, de la réponse partielle et de la réponse au traitement dans les épisodes passés [175].

Malgré ces limites, cette définition de la dépression résistante au traitement est celle qui est actuellement la plus acceptée. De plus, cette définition bénéficie du fort soutien apporté par l’étude STAR\*D, où les taux de réponse et la probabilité de rémission diminuent considérablement après l’échec de 2 traitements antidépresseurs [166].

## **1.2. La dépression difficile à traiter**

Récemment, la dépression difficile à traiter “pour Difficult-to-Treat Depression (DTD)” a été proposée comme moyen alternatif pour reconceptualiser le problème de la mauvaise réponse aux traitements antidépresseurs dans le TDM [177]. Le terme DTD vise à saisir la complexité de la gestion de la maladie, et à transmettre un message positif considérant la dépression comme traitable (« difficile » mais pas « impossible »), tout en reconnaissant

qu'elle est associée à des défis qui peuvent nécessiter une attention particulière au-delà du cheminement de traitement standard. Les principales caractéristiques de la dépression difficile à traiter impliquent une combinaison de chronicité et de sévérité, d'altération de la capacité fonctionnelle, de problèmes psychiatriques et médicaux généraux concomitants et d'une réponse aiguë globale plus faible, avec un risque plus élevé de rechute [178]. Un groupe de consensus a proposé une définition de la dépression difficile à traiter, et l'a décrit comme une « dépression qui continue de causer un fardeau important malgré les efforts de traitements habituels » [179]. Le fardeau persistant peut être dû à des difficultés à obtenir une réponse ou une rémission aiguë, à maintenir la réponse ou la rémission de phase aiguë et à revenir aux niveaux prémorbides de fonction et de qualité de vie, ainsi qu'au manque de restauration fonctionnelle malgré un bon contrôle des symptômes, une tolérance inacceptable, une non-adhésion ou à un rejet de l'option de traitement. Dans ce consensus, il a été convenu qu'une suspicion de DTD devrait normalement être envisagée après au moins deux essais de traitement, bien que ce nombre strictement défini d'échecs de traitement puisse ne pas être utile dans la pratique clinique ; cependant, certains patients avec un seul échec thérapeutique peuvent être considérés comme atteints de DTD lorsqu'il y a des facteurs de risques.

La DTD et TRD sont des concepts liés qui se chevauchent, mais avec des différences clés [179]. La DTD présente des avantages par rapport au TRD dans le sens qu'elle reconnaît la responsabilité partagée entre le clinicien et le patient de gérer la maladie, et la nécessité d'adopter une perspective à long terme et holistique qui est individualisée pour le patient [178]. La DTD diffère des descriptions conventionnelles de la TRD qui se concentre exclusivement sur la réponse symptomatique de la phase aiguë, et est définie par l'absence ou l'échec de maintenir la réponse/rémission pendant la phase aiguë de traitement. Enfin, la DTD est destinée à la pratique clinique plutôt qu'à la recherche, tandis que le TRD, tel qu'il est défini de manière conventionnelle, est susceptible de rester pertinent pour la recherche et l'approbation des médicaments.

## **2. Retentissement fonctionnel et économique**

La résistance au traitement est associée à un mauvais pronostic clinique pour les patients atteints de TDM. Les patients résistants au traitement présentent une altération plus importante de la qualité de vie, une plus grande mortalité et un plus grand risque de rechute par rapport aux patients non-résistants [7].

Le TDM résistant au traitement entraîne également un fardeau socio-économique considérablement plus élevé que le TDM sensible au traitement. Les patients résistants au traitement sont associés à une utilisation accrue des services d'urgence et des hospitalisations, une probabilité plus faible d'avoir un emploi et une perte de productivité au travail [180]. Les coûts annuels des soins de santé et de la perte de productivité étaient, respectivement 5 481 \$ et 4 048 \$, plus élevés pour les patients atteints de TDM résistant au traitement par rapport aux patients atteints de TDM sensible au traitement [8]. La résistance au traitement serait responsable d'un surcoût de 29,3 % au niveau des soins médicaux [181]. Ces résultats soulignent le besoin d'options de traitement efficaces pour les patients résistants au traitement.

## **3. Facteurs expliquant la résistance pharmacologique**

Les facteurs expliquant la résistance au traitement dans le TDM sont nombreux, avec des données de la littérature disparates sur le sujet, en partie dû au manque d'homogénéité dans la définition de la résistance. Le tableau 5 résume les divers facteurs cliniques et psychosociaux ainsi que les facteurs pharmacologiques et biologiques exposant à la résistance au traitement.

**Tableau 5 : Facteurs potentiels de la résistance au traitement dans le TDM**

<b>FACTEURS CLINIQUES ET PSYCHOSOCIAUX</b>
Âge d'apparition précoce ou tardif d'un premier épisode dépressif
Symptômes dépressifs sévères
Épisodes récurrents
Comorbidités psychiatriques et somatiques
Histoire familiale du TDM
Problèmes socio-économiques et professionnels (chômage, pauvreté)
Traumatisme/abus pendant l'enfance
<b>FACTEURS PHARMACOLOGIQUES</b>
Inadéquation du traitement :
Dose sous-optimale d'un antidépresseur et/ou durée de traitement insuffisante
Non-adhésion médicamenteuse et manque d'acceptation du traitement par le patient
Facteurs pharmacocinétiques :
Polymorphisme des gènes codant pour des enzymes métabolisant les médicaments (par exemple CYP2D6 et CYP2C19) et des gènes codant pour les transporteurs membranaires, en particulier la P-glycoprotéine
Interactions médicamenteuses par l'administration concomitante de médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques des CYP2D6 et CYP2C19 et des médicaments inducteurs de la P-gp.
Facteurs pharmacodynamiques :
Polymorphisme 5-HTTLPR du gène du transporteur SERT
Polymorphisme C(-1019)G dans la région promotrice du gène codant pour le récepteur 5-HT1A
Polymorphisme Val66Met dans le prodomaine de la région codante du BDNF
<b>FACTEURS BIOLOGIQUES</b>
Perturbation de l'axe HHS
Activation du système inflammatoire
Augmentation du ratio glutamate/GABA au niveau du cortex occipital et du cortex cingulaire antérieur

## **3.1. Facteurs cliniques et psychosociaux**

### **3.1.1. Âge d'apparition**

Il existe des preuves suggérant que l'âge d'apparition précoce ou tardif d'un premier épisode dépressif peut prédisposer à un risque plus élevé de développer une résistance accrue au traitement antidépresseur [182]. En effet, l'apparition précoce de la dépression a été associée à une évolution chronique et une sévérité plus élevée de la maladie, ainsi que des taux élevés de comorbidité [183]. Cela tend à entraîner des taux de réponse plus faibles et une rémission incomplète des symptômes. De plus, un âge d'apparition plus précoce a été associé à une probabilité accrue d'une réponse défavorable à la nortriptyline [182]. L'apparition tardive de la dépression chez les patients de plus de 60 ans est associée également à un taux de réponse plus faible aux antidépresseurs. Dans une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés par placebo, il a été constaté que les patients âgés peuvent être un peu moins sensibles au traitement que ceux en milieu de vie ; le taux de réponse aux antidépresseurs passe de 53,9 % chez les adultes à 45,2 % chez les patients plus âgés [184]. Cette différence de réponse peut être expliquée par l'âge lui-même, car la dépression à un âge avancé est associée à des taux plus élevés de comorbidités somatiques et de changements pharmacocinétiques, qui peuvent jouer un rôle dans l'augmentation des effets indésirables et du risque de non-réponse aux antidépresseurs.

### **3.1.2. Différence des sexes**

Les femmes ont un risque deux fois plus élevé de développer un TDM que les hommes [23]. Par conséquent, il y a souvent une prépondérance de femmes dans les études, y compris les études sur la dépression résistante au traitement, mais il n'y a aucune preuve attestant que le sexe est un prédicteur de la résistance aux antidépresseurs [185]. Toutefois, des preuves indiquent que le sexe peut être un facteur de prédiction de la réponse à un antidépresseur par rapport à un autre. Ainsi, les femmes peuvent être moins sensibles que les hommes aux antidépresseurs tricycliques, mais répondent de façon similaire ou légèrement mieux aux ISRS [183].

### **3.1.3. Sévérité de la maladie**

La sévérité du TDM est un facteur important qui rend la dépression difficile à traiter. Les patients ayant des symptômes plus sévères étaient environ 3 fois moins susceptibles d'avoir une rémission que ceux ayant une dépression légère ou modérée, d'après l'étude STAR\*D [186]. Une récente étude européenne du "Group for the Study of Resistant Depression" a révélé que les symptômes sévères par rapport aux symptômes modérés augmentent 3,3 fois le risque de dépression résistante au traitement [187]. Comme la sévérité de la dépression est exprimée par des symptômes dépressifs plus prononcés et abondants, un score de la symptomatologie dépressive initiale plus élevée est l'un des prédicteurs les plus forts d'une mauvaise réponse et de taux de rémission plus faibles [188]. Les patients présentant une sévérité élevée des symptômes dépressifs sont plus susceptibles de présenter un certain nombre d'indicateurs de gravité, tels qu'une durée plus longue de l'épisode dépressif, un risque suicidaire modéré à élevé, une comorbidité anxieuse, un nombre plus élevé d'hospitalisations et une dose plus élevée d'antidépresseurs [189]. Ces indicateurs de gravité étaient également associés à la non-réponse aux antidépresseurs et avaient une valeur prédictive d'une faible rémission [189].

### **3.1.4. Épisodes fréquents et récurrents**

Les épisodes récurrents sont plus difficiles à traiter et sont associés à une résistance accrue au traitement par rapport au premier épisode dépressif [187], puisque dans la plupart des cas, les patients atteints de dépression récurrente ne sont pas complètement rétablis et continuent de présenter des symptômes résiduels [190]. Les patients présentant des symptômes résiduels après la rémission ont rechuté à leur prochain épisode dépressif majeur 3 fois plus rapidement. Ils sont plus à risque de développer une dépression plus grave ou chronique dans l'avenir que les patients qui se sont complètement rétablis [191]. Ainsi, la survenue des épisodes récurrents peut être prédictive d'une éventuelle non-rémission clinique à un traitement antidépresseur [192]. En plus, l'absence de rémission ou la rémission partielle après un épisode dépressif précédent ont également été identifiés comme des facteurs de risque potentiels de la résistance au traitement antidépresseur [193].

### 3.1.5. Comorbidités

Le TDM s'accompagne fréquemment d'autres troubles psychiatriques et de diverses maladies somatiques. Souvent, ces comorbidités ne sont pas prises en compte ou sont traitées de manière sous-optimale et peuvent perturber à la fois l'évaluation et le traitement du TDM.

Les maladies psychiatriques comorbides sont liées à une mauvaise réponse au traitement du TDM. Les troubles anxieux comorbides sont particulièrement importants, car ils coexistent fréquemment avec le TDM et sont associés à une augmentation du risque de la résistance au traitement antidépresseur jusqu'à 4,2 fois [183, 194]. L'abus d'alcool et de substances coexistent également avec le TDM et sont associés à une sévérité accrue des symptômes et à une probabilité plus faible de rémission [195]. Même parmi les patients dépressifs qui n'abusent pas d'alcool, le degré de consommation d'alcool au départ, y compris même une consommation modérée, est en corrélation avec une réponse plus faible au traitement antidépresseur [195]. Une grande étude récente a révélé que la présence d'un trouble de la personnalité avec un TDM était associée à des taux de rémission réduits et une augmentation des taux de symptômes dépressifs persistants par rapport aux patients sans diagnostic de trouble de la personnalité [196]. Ces résultats sont cohérents avec une méta-analyse qui estime que l'absence de tout trouble de la personnalité double la probabilité de réponse au traitement du TDM [197].

En ce qui concerne les comorbidités somatiques, il a été démontré qu'un certain nombre de comorbidités ont un impact significatif sur les taux de réponse et de rémission après un traitement antidépresseur [198]. Par exemple, les patients présentant un plus grand nombre de facteurs de risque de maladies cardiovasculaires (y compris l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le diabète) ont des taux de réponse et de rémission plus faibles que les patients présentant moins de facteurs de risque [199]. La douleur chronique, quelle qu'en soit la cause, est un facteur de risque non spécifique de dépression. Des affections douloureuses chroniques surviennent chez environ 45 % des patients atteints de TDM et sont associées à une faible réponse aux antidépresseurs [175]. L'hypothyroïdie est très fréquente chez les patients atteints de TDM, et est liée à la gravité de la maladie. Cependant, l'hypothyroïdie comorbide n'a aucune influence sur la réponse au traitement [200]. D'autres

conditions médicales telles que les troubles endocriniens concomitants, les troubles neurologiques, le carcinome pancréatique, les maladies du tissu conjonctif, les carences en vitamines, les infections virales, l'obésité et les maladies coronariennes affectent négativement la réponse au traitement antidépresseur du TDM [182]. En outre, plusieurs médicaments utilisés pour traiter certaines comorbidités médicales peuvent causer ou aggraver la dépression, telles que les corticostéroïdes, les interleukines, les interférons, les analgésiques opiacés et les inhibiteurs calciques [195], ce qui peut compliquer l'évaluation et la gestion du TDM.

### **3.1.6. Antécédents familiaux**

Il existe des preuves montrant qu'une histoire familiale de dépression est associée à l'apparition précoce de la dépression et à la chronicité, qui ont toutes les deux été liées à la résistance au traitement [176]. Ainsi, d'un point de vue clinique, les antécédents familiaux de dépression peuvent être utiles pour augmenter la probabilité de réponse. La présence d'antécédents familiaux de réponse clinique à un traitement antidépresseur permet de prédire une réponse similaire chez le patient ; inversement, des antécédents familiaux de dépression résistante au traitement peuvent anticiper un plus mauvais pronostic pour le patient [185].

### **3.1.7. Événements stressants de la vie**

Les facteurs de stress sociaux peuvent contribuer à la résistance au traitement dans le TDM. Une étude a constaté que la perte d'emploi et la détresse financière étaient parmi les facteurs psychosociaux les plus associés à la résistance au traitement. Dans cette même étude, la perte d'un parent ou des problèmes de santé graves n'étaient pas associés à la résistance au traitement [201].

### **3.1.8. Traumatisme de l'enfance**

Des antécédents de traumatisme/abus pendant l'enfance peuvent prédire une évolution défavorable du TDM et de son traitement. Les personnes maltraitées courent également un plus grand risque de subir des vulnérabilités cognitives et biologiques associées à une

sensibilité accrue au stress, ce qui pourrait les prédisposer à une évolution défavorable de la maladie et du traitement [202]. Comparativement aux patients dépressifs qui n'ont pas été maltraités, ceux qui ont des antécédents de maltraitements physiques, émotionnelles et sexuelles durant l'enfance, sont associés à une diminution de la réponse ultérieure au traitement antidépresseur dans le TDM [202, 203].

## **3.2. Facteurs pharmacologiques**

### **3.2.1. Inadéquation du traitement**

La non-réponse ou la résistance à un traitement antidépresseur peut résulter d'un traitement inadéquat, y compris une dose sous-optimale d'un antidépresseur, une durée de traitement insuffisante et une mauvaise adhésion du patient. Selon des enquêtes communautaires, moins de 50 % des patients atteints d'un TDM reçoivent un traitement adéquat (en termes de dose ou de durée) [176], bien que ce pourcentage ne tient pas compte du taux élevé de la non-adhérence des patients pour la prise des médicaments tels que prescrits. Par conséquent, les résultats souhaités (une rémission symptomatique complète et une récupération fonctionnelle complète et durable) ne sont souvent pas atteints. Ceci est particulièrement problématique à la lumière d'étude STAR\*D montrant que la probabilité de rémission après la première ligne de traitement diminue considérablement.

#### **3.2.1.1. Dose**

Le sous-dosage des antidépresseurs a historiquement été l'une des principales causes de la non-réponse au traitement [170]. La détermination d'une dose thérapeutique adéquate n'est pas simple, car les essais cliniques sont souvent en désaccord concernant les doses minimales efficaces pour considérer qu'un traitement antidépresseur est inadéquat [170]. Pour la plupart des ISRS, la dose minimale efficace observée dans les essais cliniques est la même que la dose initiale recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit, par exemple 20 mg de fluoxétine et de citalopram ou 50 mg de sertraline [175]. Cependant, la dose minimale efficace des antidépresseurs tricycliques n'est pas claire. De nombreuses recommandations suggèrent au moins 125 mg par jour d'imipramine ou de son équivalent, mais certaines

données suggèrent que des doses plus faibles peuvent être aussi efficaces [175]. Pour certains antidépresseurs tricycliques avec une relation dose-réponse linéaire, plusieurs auteurs suggèrent que les doses maximales tolérées de 250 à 300 mg par jour d'imipramine ou de son équivalent doivent être utilisées dans le traitement d'un TDM [176]. Cependant, la relation dose-réponse chez la plupart des ISRS n'est pas bien établie. Les guides de pratique clinique actuels fournissent des recommandations discordantes ; les recommandations du NICE [144] indiquent qu'aucune relation dose-réponse n'a été établie dans la plage thérapeutique des ISRS, tandis que l'APA recommande une augmentation progressive jusqu'à la dose maximale tolérée [143].

### **3.2.1.2. Durée**

Une durée insuffisante du traitement antidépresseur est souvent une cause de non-réponse, car si un essai de traitement est interrompu prématurément, le risque d'arrêt d'un traitement qui pourrait être potentiellement efficace est accru. Les études diffèrent en ce qui concerne la durée minimale nécessaire pour qu'un traitement antidépresseur soit considéré comme étant inadéquat. Certaines études apportent des éléments suggérant qu'une absence d'amélioration précoce des symptômes dépressifs, définie par une réduction < 20 % sur une échelle d'évaluation de la dépression durant les 2–4 premières semaines, peut être prédictive d'une éventuelle non-réponse clinique à un traitement antidépresseur [204]. Ainsi, seulement environ un patient sur cinq présentant un manque d'amélioration des symptômes après 4 semaines de traitement antidépresseur aura une réponse au bout de 8 semaines [204]. Par conséquent, cela a conduit à des recommandations qu'un changement de traitement doit avoir lieu si un patient ne montre aucune réponse après un essai de 4 semaines d'un antidépresseur [144]. Cette recommandation est largement basée sur le pragmatisme, car l'amélioration précoce est probabiliste plutôt que déterministe d'une éventuelle rémission. L'étude STAR\*D fournit des preuves empiriques concernant le délai d'apparition de l'action des antidépresseurs. Le délai moyen de réponse au traitement initial était de 5,7 semaines et le délai moyen de rémission était de 6,7 semaines et la probabilité de réponse à la semaine 8 ou plus tard était inférieure à celle des semaines 2 à 6 [162]. Certains auteurs considèrent qu'une durée plus longue peut être nécessaire pour les patients résistants à un traitement antidépresseur [175,

176]. Il a été suggéré que des essais prolongés de traitement antidépresseur, durant plus de 10 semaines, peuvent conduire à une réponse thérapeutique dans certains cas résistants ou réfractaires [176]. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur ce qui constitue une durée adéquate pour la dépression résistante au traitement. Les recommandations de l'APA suggèrent en général que 4 à 8 semaines de traitement sont nécessaires avant de conclure qu'un patient répond partiellement ou ne répond pas à un traitement antidépresseur [143].

### **3.2.1.3. Non-adhésion médicamenteuse**

La non-adhésion aux antidépresseurs a été largement reconnue comme l'une des principales raisons d'échec dans la gestion du TDM. La non-adhésion (ou la non-compliance) à un régime médicamenteux est généralement définie comme la mesure dans laquelle les patients ne prennent pas les médicaments tels que prescrits par leur soignant [205]. Cela peut être intentionnel ou non, y compris le fait de ne pas prendre le médicament à la dose et à la fréquence recommandées par le prescripteur, l'interruption du traitement antidépresseur et le non-respect de la régularité, voire l'absence aux rendez-vous de suivi. Une récente méta-analyse (n = 42 255) a montré que la prévalence de la non-adhésion au traitement chez les patients souffrant de TDM était de 50 % [206]. Le taux d'adhésion aux antidépresseurs a été estimé comme particulièrement faible, variant sur une période de six mois de 12,4 % pour les patients prenant les IMAO et les antidépresseurs tricycliques, à 29,3 % pour ceux prenant les ISRS et 33,6 % pour ceux prenant les IRSN [207]. L'arrêt précoce des antidépresseurs est courant, environ 30 % des patients arrêtent leur traitement antidépresseur dans un délai d'un mois, et jusqu'à 60 % des patients les arrêtent dans les 3 mois après le début du traitement [208]. En outre, la non-adhésion est souvent dissimulée par le patient ; jusqu'à 24 % des patients n'ont pas informé leur médecin de l'arrêt de leur traitement antidépresseur [209]. Par conséquent, cette mauvaise adhésion aux antidépresseurs peut modifier significativement le taux de réponse et de rémission, et peut conduire à un diagnostic erroné de non-réponse ou de résistance aux antidépresseurs. Ainsi, il a été estimé que la non-adhésion aux antidépresseurs peut représenter jusqu'à 20 % des cas considérés comme résistants ou réfractaires [176].

Il existe de nombreux facteurs conduisant à la non-adhésion aux médicaments antidépresseurs chez les patients atteints de TDM. Dans la phase précoce du traitement, les patients peuvent interrompre leur traitement en raison d'un manque d'amélioration, d'un délai d'action retardé des antidépresseurs ou du fardeau des effets indésirables des médicaments qui sont plus importants au début du traitement [210]. Chez certains patients, ces effets indésirables peuvent apparaître avant l'amélioration des symptômes dépressifs [210]. Dans une perspective à long terme, une adhésion insuffisante au traitement peut être due à la peur d'une dépendance aux antidépresseurs plutôt qu'à ses effets indésirables. Certains patients peuvent croire qu'ils sont guéris et n'ont plus besoin de traitement lorsqu'il y a une amélioration des symptômes dépressifs. Une étude a montré que la raison d'arrêt des antidépresseurs la plus souvent invoquée par 55 % des patients était « se sentir mieux » [209]. Il est à noter que seulement 23 % des patients ont arrêté le médicament en raison des événements indésirables [209]. Une autre étude a constaté que le simple oubli était la principale raison (75 %) de la non-adhésion aux antidépresseurs [211]. Les croyances sur les médicaments peuvent être un facteur très important dans l'adhésion aux antidépresseurs ; le scepticisme à l'égard des médicaments, exprimé par une forte préoccupation concernant les effets indésirables et une faible croyance dans la nécessité de prendre les médicaments, est associé à une mauvaise adhésion des patients aux médicaments [212, 213]. De plus, un manque d'informations sur le traitement antidépresseur s'est avéré être une cause majeure d'insatisfaction et était lié à l'arrêt du traitement [213].

### **3.2.2. Facteurs pharmacocinétiques**

La disponibilité du médicament antidépresseur pour ses cibles cérébrales est l'une des premières conditions requises pour son effet thérapeutique et son impact clinique. Cependant, divers facteurs affectent la concentration du médicament antidépresseur au niveau de son site d'action, tels que son métabolisme qui est médié principalement par le système cytochrome P450 (CYP450), et son passage à travers la BHE qui est limité par les transporteurs d'efflux de médicaments, principalement la P-glycoprotéine (P-gp). L'altération de ces facteurs par des polymorphismes génétiques ou des interactions médicamenteuses, peut empêcher l'atteinte des concentrations cérébrales thérapeutiques des antidépresseurs substrats des

CYP450 et de la P-gp (représentés dans le tableau 2). Par conséquent, cela peut contribuer à la non-réponse ou à la résistance au traitement antidépresseur.

### **3.2.2.1. Cytochromes P450**

Les enzymes du CYP450 sont une grande famille d'enzymes qui métabolisent les médicaments et jouent un rôle essentiel dans le métabolisme de phase I des antidépresseurs. Les isoenzymes impliquées dans le métabolisme des antidépresseurs sont : CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, et CYP2C9 (Tableau 2). Les CYP les plus étudiés sont le CYP2D6 et le CYP2C19. Le CYP2D6 est responsable de l'hydroxylation de tous les antidépresseurs tricycliques et de la plupart des ISRS, alors que le CYP2C19 joue un rôle important dans la déméthylation des amines tertiaires, dont l'amitriptyline, le citalopram, l'escitalopram, et le moclobémide [214]. La plupart des gènes codant les CYP sont hautement polymorphes [79]. Plus de 2 000 mutations sont connues, mais seulement certains polymorphismes mononucléotidiques ont un impact sur l'activité du CYP [79]. L'attribution du phénotype CYP est basée sur les deux allèles qu'un sujet porte. Il existe quatre phénotypes CYP : métaboliseur ultra-rapide (MUR), métaboliseur extensif (normal) (ME), métaboliseur intermédiaire (MI) et métaboliseur lent (ML) [79]. Les polymorphismes dans les gènes des enzymes CYP cruciales, telles que le CYP2D6 ou le CYP2C19, peuvent entraîner des modifications de l'activité métabolique de ces enzymes. Par conséquent, une modification du métabolisme des antidépresseurs et donc de leurs concentrations plasmatiques peut en résulter [215]. Les MUR ont une activité enzymatique supérieure à la normale entraînant une diminution de la concentration plasmatique des antidépresseurs, lorsqu'ils sont traités avec des doses adéquates, empêchant ainsi l'obtention d'une réponse au traitement. Inversement, l'activité enzymatique des MI et lents est réduite, provoquant une augmentation significative des concentrations plasmatiques du médicament antidépresseur, en raison de l'accumulation du médicament dans le sang. Ceci a pour conséquence la survenue d'effets indésirables potentiels qui, comme déjà discuté, peuvent interférer avec la réponse au traitement, entraînant souvent la non-adhérence et l'arrêt du traitement. Une diminution de l'effet de l'antidépresseur peut également survenir chez les métaboliseurs lents traités avec des agents dont le métabolisme est dépendant des CYP pour former des métabolites ayant une activité

antidépresseur. Par exemple, la venlafaxine est métabolisée par le CYP2D6 pour former un métabolite actif (O-desméthylvenlafaxine, également appelée desvenlafaxine) ; par conséquent, les métaboliseurs lents auront des taux de venlafaxine plus élevés et des taux de son métabolite actif desvenlafaxine significativement plus bas que les ME, il en résulte alors une diminution significative des taux de réponse et de rémission chez les métaboliseurs lents traités par la venlafaxine [216].

Tous les antidépresseurs sont principalement métabolisés au niveau du foie par les isoenzymes du CYP450 (tableau 2). L'administration concomitante des antidépresseurs avec les inducteurs ou les inhibiteurs du CYP450 peut être à l'origine de la survenue d'interactions médicamenteuses. L'induction des CYP450 impliqués dans le métabolisme des antidépresseurs peut entraîner une élimination plus rapide et donc des concentrations plasmatiques plus faibles de l'antidépresseur. Par conséquent, l'efficacité thérapeutique est diminuée et le patient peut présenter une mauvaise réponse au traitement antidépresseur [217]. À l'inverse, l'inhibition du métabolisme des antidépresseurs par la co-administration d'inhibiteurs du CYP450 entraîne une élimination plus lente, avec des taux élevés de médicament restant dans le sang pendant des durées plus longues. Cela prédispose potentiellement le patient au risque de la survenue d'événements indésirables [217]. Certaines associations des antidépresseurs avec des antiépileptiques ou des antipsychotiques sont fréquemment utilisées par les cliniciens. Les interactions médicamenteuses des antidépresseurs avec les antiépileptiques ont été examinées dans une revue en profondeur [80]. Ces interactions se produisent exclusivement au niveau métabolique et impliquent l'induction du CYP450 comme principal mécanisme d'interaction. Parmi les antiépileptiques de première génération, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et le primidon, induisent l'activité des CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Les nouveaux antiépileptiques (par exemple, clobazam, oxcarbazépine, felbamate ou topiramate) révèlent un potentiel d'induction enzymatique inférieur à celui des médicaments d'ancienne génération. Cependant, certains d'entre eux, en particulier à des doses plus élevées, peuvent également induire l'activité du CYP3A4. De plus, certains des antiépileptiques les plus récents (oxcarbazépine, eslicarbazépine, felbamate et topiramate) peuvent agir comme de faibles

inhibiteurs du CYP2C19 [80]. Dans une revue des interactions des antidépresseurs les plus récents avec les antipsychotiques de deuxième génération [218], il a été révélé que la plupart des antipsychotiques de deuxième génération, à l'exception de l'asénapine, n'affectent pas de manière significative l'activité des CYP450. Il a été démontré que l'administration concomitante de paroxétine et d'asénapine (un faible inhibiteur du CYP2D6) entraîne une augmentation de près de 2 fois de l'exposition à la paroxétine [218].

### **3.2.2.2. P-Glycoprotéine**

Les transporteurs d'efflux de médicaments représentent l'un des mécanismes de résistance aux antidépresseurs. Ils s'expriment au niveau de la BHE et assurent le transport des médicaments contre un gradient de concentration, réduisant ainsi la pénétration des médicaments au niveau du cerveau. La protéine d'intérêt pour les antidépresseurs est la P-gp, un membre de la superfamille des protéines de transport ABC exprimée par le gène de MDR1/ABCB1 [219]. L'altération de l'expression de la P-gp peut avoir des conséquences sur la réponse aux antidépresseurs substrats de cette protéine (tableau 2). Plusieurs études d'association de gènes ont rapporté des liens entre les polymorphismes mononucléotidiques dans le gène ABCB1 et la réponse au traitement à certains antidépresseurs, y compris la paroxétine [220] et l'escitalopram [221, 222]. Uhr et al. [223] ont étudié les polymorphismes fonctionnels du gène ABCB1 précédemment rapportés et ont également utilisé une approche de cartographie fine marquant tous les variants courants de ce gène chez les caucasiens. Les auteurs ont pu montrer que les polymorphismes mononucléotidiques courants dans ABCB1 prédisait la réponse clinique au traitement chez les patients traités par des antidépresseurs substrats de la P-gp (citalopram, venlafaxine, amitriptyline et paroxétine). Cependant, ces polymorphismes mononucléotidiques dans ABCB1 ne semblent pas prédire la réponse au traitement chez les patients recevant de la mirtazapine, un antidépresseur qui n'est pas un substrat de ce transporteur [223]. Une méta-analyse a rapporté des résultats cohérents, les porteurs d'un polymorphisme mononucléotidique se sont avérés plus sensibles aux effets des antidépresseurs [224]. Une autre étude a montré qu'un polymorphisme dans le gène ABCB1 prédisait même la rémission et les effets indésirables au traitement antidépresseur substrat de

la P-gp [225]. Plusieurs autres études, cependant, n'ont pas observé d'associations entre les polymorphismes dans le gène ABCB1 et la réponse au traitement antidépresseur [226, 227].

L'expression de la P-gp peut être altérée également à la suite d'interactions médicamenteuses. L'induction de la P-gp par des médicaments administrés de manière concomitante, par exemple la rifampicine et la carbamazépine [228], qui sont également des puissants inducteurs du CYP450, peut réduire la distribution des antidépresseurs dans l'organisme et, ainsi, au niveau de ses sites d'actions. La rifampicine entraîne une réduction moyenne de 20 à 67 % de l'exposition aux substrats de la P-gp [228].

D'une manière générale, une expression et une fonction plus élevées de la P-gp peuvent réduire la pénétration des antidépresseurs substrats de la P-gp dans le cerveau, ce qui peut empêcher l'atteinte des concentrations cérébrales thérapeutiques, entraînant ainsi une résistance au traitement antidépresseur malgré des concentrations plasmatiques plus élevées.

### **3.2.3. Facteurs pharmacodynamiques**

Les facteurs pharmacodynamiques englobent tous les éléments influençant la relation entre la concentration du médicament antidépresseur et l'effet qui en résulte. Même si les principales cibles des antidépresseurs sont connues, nous ne savons pas avec certitude quels systèmes de neurotransmetteurs sont finalement ciblés pour donner l'effet thérapeutique recherché. Néanmoins, plusieurs altérations des cibles des antidépresseurs peuvent contribuer à la résistance au traitement. Ces altérations peuvent concerner des cibles directement impliquées dans l'action des antidépresseurs (telles que le transporteur SERT et les récepteurs de la sérotonine 5-HT<sub>1A/2A</sub>), ou des cibles en aval influencées indirectement par la modulation monoaminergique (par exemple le facteur neurotrophique BDNF).

#### **3.2.3.1. Transporteur SERT**

De nombreuses études ont montré que les patients atteints de TDM ont un potentiel de liaison réduit au transporteur SERT [229-231]. Par conséquent, ce dernier pourrait être un marqueur pour les patients atteints de TDM, et ses changements dynamiques pourraient être associés à la réponse au traitement. Ceci est cohérent avec une étude qui a montré que les

patients non-répondants et non-adhérents aux antidépresseurs ont démontré une diminution proportionnelle du potentiel de liaison au transporteur SERT, dans les régions de projection terminales (par exemple, le thalamus et le striatum) et dans les noyaux du raphé mésencéphale [232]. Cependant, une réduction disproportionnée du potentiel de liaison au transporteur SERT peut prédire de meilleurs résultats de traitement chez les patients atteints de TDM [232].

Divers polymorphismes génétiques du gène SLC6A4 codant pour le transporteur SERT peuvent également jouer un rôle dans la réponse au traitement antidépresseur. Le polymorphisme le plus étudié associé à la résistance au traitement antidépresseur est le 5-HTTLPR, qui se produit dans la région promotrice du gène SLC6A4 [233]. Le 5-HTTLPR se traduit par un allèle court (14 répétitions) ou long (16 répétitions). Les patients homozygotes pour l'allèle court ont des niveaux réduits du transporteur SERT et une sensibilité accrue aux événements stressants et à la dépression par rapport aux individus homozygotes pour l'allèle long [234]. Les individus avec la forme courte du SERT ont des niveaux élevés de sérotonine synaptique depuis la vie fœtale. Le cerveau s'adapte à une sérotonine synaptique élevée en régulant à la baisse les récepteurs postsynaptiques de la sérotonine et en réduisant le nombre de synapses sérotoninergiques ou de protéines synaptiques [235]. Ceci est similaire à une utilisation prolongée des antidépresseurs qui peut être à l'origine de la survenue des phénomènes tels que la tachyphylaxie ou la perte de l'efficacité de l'antidépresseur [168]. Par conséquent, les patients présentant ces variants à faible expression (la forme courte), peuvent non seulement répondre de manière inadéquate à un antidépresseur qui augmente la sérotonine synaptique (par exemple, les ISRS et les IRSN), mais l'utilisation de ces antidépresseurs chez ces patients peut aggraver la condition qu'ils sont censés traiter [235].

Bien qu'il existe des incohérences entre les études qui montrent l'association entre le 5-HTTLPR et la réponse au traitement antidépresseur [236, 237], une méta-analyse a suggéré que l'effet du 5-HTTLPR sur la réponse clinique varie selon les groupes ethniques [238]. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que chez les caucasiens, le 5-HTTLPR peut être un prédicteur de la réponse et de la rémission aux antidépresseurs, tandis que chez les asiatiques, il ne semble pas jouer un rôle majeur [238].

### **3.2.3.2. Récepteurs 5-HT1A/2A**

Le récepteur de la sérotonine 5-HT1A joue un rôle important dans la physiopathologie de la dépression et dans le mécanisme d'action des antidépresseurs, tels que les ISRS. L'altération du récepteur 5-HT1A peut avoir des conséquences sur la réponse au traitement antidépresseur. Un polymorphisme fonctionnel C(-1019)G dans la région promotrice du gène codant pour le récepteur 5-HT1A a été associé à la dépression et à la non-réponse au traitement antidépresseur [233]. Il a été rapporté que l'allèle G du polymorphisme C(-1019)G est associé à une expression accrue et une élévation du taux des récepteurs 5-HT1A. Cela a entraîné une transmission sérotoninergique réduite par augmentation de l'effet du rétrocontrôle négatif induit par les autorécepteurs 5-HT1A [239]. Ainsi, les porteurs de l'allèle G ont des risques plus élevés d'être résistants au traitement antidépresseur.

Outre le récepteur 5-HT1A, le récepteur 5-HT2A peut jouer également un rôle dans la réponse au traitement antidépresseur. Le récepteur 5-HT2A joue un rôle important dans la transmission sérotoninergique et l'efficacité de plusieurs antidépresseurs est associée à une régulation négative de ce récepteur [214]. Par conséquent, des anomalies du fonctionnement du récepteur 5-HT2A peuvent avoir des conséquences sur la réponse aux antidépresseurs. En effet, plusieurs études ont rapporté différents polymorphismes mononucléotidiques fonctionnels dans le gène du récepteur 5-HT2A qui peuvent être corrélés à l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement du TDM [240-242].

### **3.2.3.3. Facteur neurotrophique BDNF**

Le BDNF a bénéficié d'un centre d'intérêt particulier, parce qu'il existe un seul polymorphisme mononucléotidique fonctionnel trouvé dans le gène humain codant pour le BDNF [233]. Ce polymorphisme entraîne une substitution de la valine (Val) par la méthionine (Met) au niveau du codon 66 (Val66Met) dans le prodomaine de la région codante du BDNF. Le polymorphisme Val66Met a été fréquemment rencontré dans la population caucasienne et asiatique, et s'est produit dans 25-32 % et 40-50 % de ces populations, respectivement [109]. Certaines études suggèrent une association entre le polymorphisme Val66Met et la rémission ou la réponse aux antidépresseurs chez les sujets caucasiens et asiatiques souffrant de TDM ;

les porteurs de l'allèle Met répondent mieux au traitement antidépresseur (c'est-à-dire que l'allèle Val prédit une mauvaise réponse) [243-245]. D'autres études ont rapporté des résultats opposés [214]. Une méta-analyse a révélé que les patients déprimés porteurs de l'allèle hétérozygote du polymorphisme Val66Met ont montré une meilleure réponse au traitement antidépresseur par rapport aux patients porteurs de l'allèle homozygote [246]. Il a été également rapporté que la mutation Val66Met a entraîné une résistance au traitement antidépresseur [247]. Ainsi, pour certaines classes d'antidépresseurs, la résistance peut être médiée par le polymorphisme du BDNF. Une récente méta-analyse a suggéré que le polymorphisme Val66Met influence la réponse et la rémission de manière différente aux ISRS, aux IRSN et aux antidépresseurs tricycliques chez les patients caucasiens [248]. Les résultats de cette méta-analyse ont montré que les patients porteurs de l'allèle homozygote Val ont une probabilité plus élevée de réponse trois mois après le traitement par les ISRS par rapport aux IRSN et aux antidépresseurs tricycliques. En revanche, les porteurs de l'allèle Met ont une probabilité plus élevée de rémission six mois après le traitement par les IRSN et les antidépresseurs tricycliques par rapport aux ISRS.

### **3.3. Facteurs biologiques**

#### **3.3.1. Altération des systèmes neuroendocrinien et immunitaire**

La perturbation de l'axe HHS et l'activation du système immunitaire ont été impliquées dans la physiopathologie du TDM, ainsi que dans la résistance au traitement antidépresseur [249]. La contribution de la perturbation de l'axe HHS dans la réponse au traitement antidépresseur a été confirmée par des études impliquant le gène régulateur du récepteur des glucocorticoïdes, le FKBP5. Une étude a montré une forte association entre les polymorphismes du gène FKBP5 et la réponse aux antidépresseurs chez des patients déprimés [250]. Ces résultats ont ensuite été répliqués dans l'échantillon STAR\*D [251]. Ces études génétiques renforcent l'hypothèse selon laquelle un dérèglement antérieur de l'axe HHS peut prédire une mauvaise réponse au traitement antidépresseur. Bien que des niveaux de cortisol chroniquement élevés soient associés à une réponse inadéquate au traitement du TDM [249], une méta-analyse a trouvé des résultats moins cohérents [252]. Malgré l'absence inattendue

d'augmentations du cortisol basal chez les patients atteints de dépression résistante au traitement, une étude a montré que ces patients ont présenté une régulation immuno-neuroendocrinienne altérée. Ceci est expliqué par la suppression induite par les glucocorticoïdes de la prolifération des lymphocytes (par exemple, les cellules T) [253], suggérant ainsi une relation étroite du système immunitaire avec le système neuroendocrinien et le système nerveux central.

Des niveaux élevés d'inflammation peuvent empêcher la réponse aux antidépresseurs, car ils peuvent interférer avec les mêmes processus biologiques qui sont cruciaux pour l'action thérapeutique des antidépresseurs. Par exemple, des niveaux élevés d'inflammation augmentent l'expression et l'activation des transporteurs des monoamines ; ils réduisent la disponibilité du tryptophane ; ils inhibent les neuropeptides et les facteurs de croissance impliqués dans la neuroplasticité ; ils interfèrent avec les voies de la kynurénine entraînant à leur tour une réduction de la neurogenèse et un dysfonctionnement du glutamate [254, 255]. Certaines études cliniques indiquent que les patients dépressifs bénéficient moins des antidépresseurs en présence d'une hyperactivité du système inflammatoire. Une méta-analyse a suggéré que des niveaux élevés d'inflammation contribuent à la résistance au traitement ; des diminutions significatives du TNF $\alpha$  ont été observées uniquement chez les répondeurs au traitement, alors que la résistance au traitement était associée à un TNF $\alpha$  constamment élevé [256]. Outre le TNF- $\alpha$ , des cytokines pro-inflammatoires, l'IL-1 $\beta$  et le Macrophage migration inhibitory factor, étaient plus élevées chez les patients résistants au traitement antidépresseur et leurs taux prédisaient avec précision la probabilité de réponse antidépressive [257]. Enfin, une récente étude a rapporté également une augmentation de la protéine C-réactive chez des sous-groupes de patients résistants au traitement antidépresseur [258]. Par conséquent, ces résultats montrent que le maintien des niveaux élevés d'inflammation peut contribuer à la résistance au traitement antidépresseur, ce qui peut suggérer un sous-type de patients plus sensibles aux traitements ciblant la neuro-inflammation.

### 3.3.2. Dysfonctionnement des neurotransmetteurs

La répartition anormale des principaux neurotransmetteurs qui régulent l'excitation cérébrale, à savoir l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) et le glutamate, peut être impliquée dans la résistance au traitement antidépresseur. L'hyperactivité glutamatergique semble expliquer les aspects neurodégénératifs de la dépression résistante au traitement [259]. Des preuves récentes suggèrent qu'une augmentation de la neurotransmission glutamatergique, médiée par le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) extrasynaptique, exerce des effets nocifs tels que l'excitotoxicité, qui induit des dommages neuronaux importants. En revanche, la neurotransmission glutamatergique médiée par le récepteur NMDA synaptique exerce des effets neurotrophiques [259].

Contrairement aux monoamines telles que la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine, la recapture du glutamate se fait principalement par les transporteurs d'acides aminés excitateurs (EAAT) des cellules gliales. Le glutamate est ensuite converti en glutamine, puis transporté vers les neurones présynaptiques. Ainsi, une clairance inefficace du glutamate peut augmenter la neurotransmission glutamatergique extrasynaptique, ce qui entraîne par conséquent une excitotoxicité [259]. Des études post-mortem des patients souffrant de dépression ont rapporté une diminution de la taille des neurones, ainsi qu'une diminution du nombre de cellules gliales dans le cortex préfrontal [260]. Une méta-analyse d'études de spectroscopie par résonance magnétique du proton a montré qu'une diminution des niveaux de glutamine-glutamate combinés dans le cortex préfrontal sans modification des concentrations de glutamate est associée à la résistance au traitement [261, 262].

Le neurotransmetteur GABA est le principal inhibiteur du système nerveux central qui équilibre l'excitabilité neuronale produite par le glutamate. Price et al. [263] ont étudié les associations potentielles entre ces neurotransmetteurs et la résistance au traitement chez des patients dépressifs résistants au traitement, des patients atteints de TDM non résistants au traitement et des volontaires sains. Les patients présentant une résistance au traitement à au moins trois essais d'antidépresseurs adéquats, présentent une diminution des taux de GABA dans le cortex occipital et le cortex cingulaire antérieur, par rapport aux volontaires sains et aux patients sans antécédents de résistance au traitement. La diminution du GABA chez les

patients résistants au traitement entraîne une augmentation du ratio glutamate/GABA au niveau du cortex occipital et du cortex cingulaire antérieur. Cela suggère une accumulation de glutamate extrasynaptique et une diminution de la libération synaptique de glutamate, conduisant à une réduction corticale du GABA [264, 265]. Par conséquent, ces perturbations des neurotransmetteurs peuvent être caractéristiques de la résistance au traitement, suggérant l'utilité possible de stratégies thérapeutiques visant à potentialiser la transmission corticale.

## **4. La prise en charge de la résistance pharmacologique**

### **4.1. Évaluation de la résistance**

L'évaluation de la résistance implique l'identification et l'évaluation de tous les obstacles potentiellement remédiables pour l'obtention ou le maintien d'une réponse thérapeutique. L'absence de réponse ou de rémission peut être due à une multitude de causes, telles que mentionnées précédemment dans le tableau 5. Une évaluation approfondie est essentielle avant de conclure qu'un patient est résistant au traitement antidépresseur. Nous proposons dans le tableau 6 des critères à prendre en considération lors de l'évaluation de la résistance au traitement dans le TDM.

**Tableau 6 : Évaluation de la résistance au traitement dans le TDM**

<b>Évaluer le diagnostic psychiatrique primaire</b>
<b>Évaluer les troubles psychiatriques concomitants</b>
<b>Évaluer les affections médicales générales concomitantes (diagnostiquées ou non)</b>
<b>Évaluer la sévérité des symptômes dépressifs et la récurrence de la maladie</b>
<b>Évaluer les facteurs de stress environnementaux actuels nécessitant des mesures correctives</b>
<b>Évaluer les traitements antérieurs</b>
<b>Évaluer l'adéquation des recommandations thérapeutiques (dose et durée)</b>
<b>Évaluer l'adhésion</b>
<b>Évaluer la tolérance des antidépresseurs</b>
<b>Évaluer les traitements concomitants</b>
<b>Envisager des tests pharmacogénétiques et un suivi thérapeutique pharmacologique</b>

#### **4.1.1. Caractéristiques de la maladie :**

Le point de départ est l'évaluation du diagnostic de l'épisode dépressif majeur qui se présente. La présence d'une pathologie somatique ou d'une maladie psychotique non affective augmentent le risque de la non-réponse au traitement. En plus, certaines maladies ou symptômes psychotiques comorbides peuvent influencer le choix du traitement [266]. En ce qui concerne les troubles affectifs, un diagnostic différentiel important se situe entre le TDM et le trouble bipolaire. La sévérité des symptômes dépressifs (par exemple les tendances suicidaires) et la récurrence de la maladie doivent être soigneusement évalués, car ils sont considérés comme les facteurs de risques cliniques les plus importants prédisant la résistance au traitement antidépresseur [187].

#### **4.1.2. Caractéristiques du patient :**

Les caractéristiques ayant le plus grand effet comprennent les traumatismes de l'enfance, les événements stressants de la vie et l'état matrimonial d'être divorcé ou séparé. Les

antidépresseurs seuls semblent être moins efficaces dans de tels cas. Diverses options psychothérapeutiques peuvent être envisagées lorsqu'il existe des antécédents de traumatisme passé [179]. D'autres facteurs, comme l'isolement social et le manque d'emploi, peuvent être ciblés plus directement par des interventions psychosociales.

#### **4.1.3. Caractéristiques du traitement :**

Les échecs de traitements antidépresseurs dans les épisodes antérieurs doivent être pris en considération, car ils peuvent prédire l'évolution de l'épisode actuel [193]. Les types de médicaments antidépresseurs précédemment utilisés peuvent aider dans le choix de traitements ultérieurs et prédire le degré de difficulté auquel on peut s'attendre [179]. Des antécédents de réponse clinique à un traitement antidépresseur d'un membre de la famille peuvent également influencer le choix des médicaments pour le patient [185].

L'adéquation des essais de traitement antidépresseur doit être évaluée. Dans la phase précoce de la prise en charge, il est essentiel de vérifier exactement ce que le patient a pris, à quelle dose et pendant combien de temps. Il est important d'évaluer l'attitude du patient envers les médicaments antidépresseurs, car elle peut influencer l'adhésion au traitement qui, à son tour, peut avoir un impact sur la réponse au traitement antidépresseur [209]. Il est utile d'obtenir l'aide d'un proche pour savoir si le médicament a été pris tel que prescrit ; sinon, le dosage plasmatique du médicament peut être très utile pour identifier la non-adhésion ou l'adhésion partielle au traitement [167].

Même dans les premiers stades de la résistance au traitement, la tolérance des antidépresseurs peut être un obstacle majeur. Les effets indésirables des antidépresseurs peuvent apparaître avant l'amélioration des symptômes dépressifs [210], et peuvent conduire à la non-adhésion au traitement. En plus, la réponse au traitement peut être masquée par les effets indésirables des antidépresseurs. Par exemple, la sédation peut être mal interprétée comme la lassitude et l'akathisie peut imiter l'agitation psychomotrice [167].

Les traitements concomitants utilisés pour traiter les comorbidités doivent être évalués attentivement. De nombreux médicaments peuvent provoquer ou aggraver le TDM [195], et ainsi compliquer l'évaluation et la gestion de la maladie. Les traitements concomitants

peuvent être responsables de la survenue d'interactions médicamenteuses, qui peuvent prédisposer le patient au risque d'événements indésirables ou entraîner un sous-dosage du traitement antidépresseur ; dans les deux cas, le patient peut présenter une réponse inadéquate au traitement antidépresseur.

L'envisagement d'un suivi thérapeutique pharmacologique peut être intéressant pour révéler les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques, mais aussi pour identifier les problèmes d'adhérence, ainsi que les anomalies pharmacocinétiques individuelles dues à un métabolisme médicamenteux lent ou ultrarapide [267]. Il est important de prendre en compte les différences génétiques lors de l'évaluation des patients. Certains polymorphismes génétiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques contribuent à la variabilité de la réponse au traitement antidépresseur ; dans ces situations, il peut être utile de réaliser des tests pharmacogénétiques. La place des tests pharmacogénétiques n'est pas claire dans la résistance au traitement antidépresseur, mais à mesure que les preuves pharmacogénétiques progressent, cela peut devenir de plus en plus pertinent à considérer [268]. Les tests pharmacogénétiques et le suivi thérapeutique pharmacologique sont discutés plus en détail ci-dessous.

## **4.2. Outils d'évaluation et de gestion de la résistance**

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) et les tests pharmacogénétiques jouent un rôle majeur dans l'amélioration de la réponse thérapeutique et la minimisation des effets indésirables des médicaments. Le recours à ces tests dans la pratique clinique peut être très utile pour évaluer et gérer la résistance au traitement dans le TDM, ainsi que pour guider le choix de traitements individualisés. Sur la base de la littérature récente et des recommandations actuelles, nous décrivons ci-dessous comment appliquer et interpréter le STP et les tests pharmacogénétiques dans le traitement antidépresseur.

### **4.2.1. Suivi thérapeutique pharmacologique**

Dans les situations de non-réponse à un traitement antidépresseur malgré des doses adéquates ou élevées, l'envisagement d'un suivi thérapeutique pharmacologique peut être d'une grande utilité clinique. Le STP consiste à mesurer et à interpréter la concentration

sanguine d'un médicament afin de maximiser la probabilité de réponse thérapeutique, tout en minimisant la probabilité d'inefficacité clinique ou d'effets indésirables [267]. Ce test fait partie des instruments qui permettent une pharmacothérapie personnalisée, tout en tenant compte de la variabilité interindividuelle dans la pharmacocinétique des patients. En effet, à la même dose, une variation interindividuelle de plus de 20 fois la concentration du médicament à l'état d'équilibre peut survenir dans le corps [267]. Les patients diffèrent dans leur capacité à absorber, distribuer, métaboliser et excréter les médicaments en raison d'une maladie concomitante, de l'âge, d'un médicament concomitant ou des anomalies génétiques [267]. En raison de ces différences interindividuelles dans les propriétés pharmacocinétiques d'un médicament donné, le STP peut offrir un avantage par rapport à la simple connaissance de la dose.

#### **4.2.1.1. Concept de base**

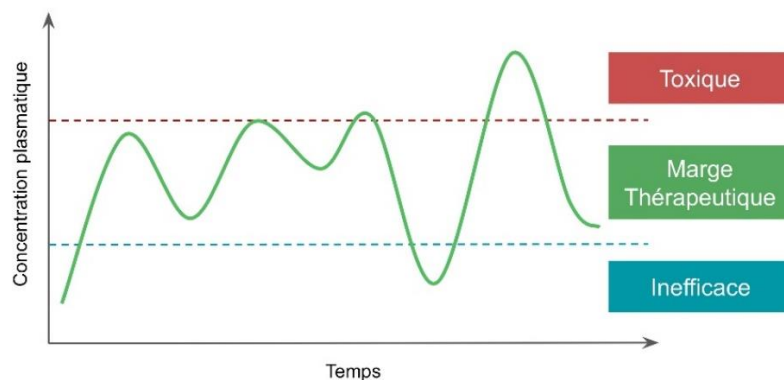
L'atteinte d'une concentration cérébrale thérapeutique des médicaments antidépresseurs est nécessaire pour exercer leur action pharmacologique. Des études ont montré une forte corrélation entre la concentration plasmatique des antidépresseurs et leur occupation des cibles pharmacologiques cérébrales [269, 270]. Cela indique que les concentrations plasmatiques peuvent fournir des informations importantes sur les effets cliniques ainsi que sur les effets indésirables.

Le STP suppose qu'il existe une marge thérapeutique de référence du médicament dans le sang pour une efficacité maximale et une sécurité acceptable. La marge thérapeutique de référence est définie par des plages de concentrations plasmatiques du médicament et de son métabolite. Ces plages de concentrations spécifient une limite inférieure au-dessous de laquelle une réponse thérapeutique est relativement peu susceptible de se produire et une limite supérieure au-dessus de laquelle la réponse thérapeutique peut ne pas s'améliorer tout en diminuant la tolérance du médicament [267](Figure 10).

La marge thérapeutique de référence est bien démontrée pour les antidépresseurs tricycliques. Plusieurs études cliniques ont montré une relation significative entre l'effet clinique et la concentration de ces molécules [271, 272]. En revanche, la marge thérapeutique

de référence pour les ISRS n'est pas bien établie. Le taux de réponse aux ISRS ne s'améliore généralement pas à des concentrations supérieures à la « concentration minimale efficace ». Parmi les IRSN, le seul antidépresseur qui a montré des preuves d'une relation concentration-effet clinique est la venlafaxine [273]. Pour les autres antidépresseurs, il n'existe pas de preuves suffisantes pour une relation concentration-effet clinique [267].

En outre de son importance dans l'évaluation de la marge thérapeutique des antidépresseurs, le STP permet la détermination du rapport métabolite/substance mère qui peut fournir des informations précieuses sur le phénotype pharmacocinétique. Ce rapport permet d'identifier un métabolisme anormal causé par des interactions pharmacocinétiques ou des anomalies génétiques. Pour la venlafaxine, un rapport faible indique un génotype ML du CYP2D6 [274]. Les génotypes ML peuvent être différenciés des génotypes ME avec une sensibilité de 91 % [275]. Inversement, un rapport élevé indique une activité enzymatique accrue et révèle ainsi un génotype MUR. Le rapport métabolite/substance mère permet également d'évaluer l'adhésion au traitement antidépresseur. Pour la sertraline, il a été montré comment utiliser le rapport N-desméthylsertraline/sertraline pour identifier l'adhésion à ce médicament [276].



**Figure 10 : Représentation de la marge thérapeutique (concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps)**

#### **4.2.1.2. Utilité du suivi thérapeutique pharmacologique**

Le STP peut être un guide clinique utile dans l'évaluation et la gestion de la résistance au traitement antidépresseur. Il permet de vérifier si la concentration du médicament antidépresseur se situe dans la marge thérapeutique de référence, pour qu'une efficacité thérapeutique et une tolérance acceptable puissent être atteintes, ainsi qu'une orientation correcte de la stratégie du traitement. Il existe plusieurs conditions dans lesquelles le STP peut être bénéfique dans la résistance au traitement antidépresseur, notamment :

- Absence d'amélioration clinique aux doses recommandées
- Adhésion incertaine au traitement
- Effets indésirables aux doses recommandées
- Recherche, prévention et gestion des interactions médicamenteuses
- Polymorphismes génétiques suspectées (Présence d'une particularité génétique concernant le métabolisme des médicaments)
- Patient à risque particulier (maladie hépatique, rénale ou cardiovasculaire, personnes âgées)
- Patient avec un poids corporel anormalement élevé ou faible
- Optimisation de la dose après prescription initiale ou après changement de dose

#### **4.2.1.3. Recommandations**

Le groupe allemand AGNP (ArbeitsGemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) a publié une mise-à-jour en 2017 des recommandations pour le STP en neuropsychopharmacologie de 2004 [267]. Ces recommandations précisent d'abord que le STP a pour objectif de répondre à une question clinique et en rappelle les indications, et citent les marges thérapeutiques de référence en attribuant un niveau de recommandation pour chaque antidépresseur, sur la base des preuves fournies par la littérature. Les marges thérapeutiques de référence sont déterminées dans des études de population et ne s'appliquent pas nécessairement à tous les patients. En effet, des patients peuvent montrer une réponse thérapeutique sous une concentration de médicament qui diffère de la marge thérapeutique de référence. Sur la base de preuves empiriques, quatre niveaux de recommandation d'utilisation

du STP ont été définis par le groupe AGNP, allant de « fortement recommandé » à « potentiellement utile » comme suit :

### **Niveau 1 : Fortement recommandé**

Arguments de preuve : les marges thérapeutiques de référence signalées sont établies. Des essais cliniques contrôlés ont montré les effets bénéfiques du STP. Des rapports sur l'existence d'une tolérance réduite ou des intoxications à des taux supra-thérapeutiques.

Recommandations : le STP est fortement recommandé pour les adaptations posologiques et pour des indications spéciales (absence de réponse, anomalie pharmacocinétique, adhésion incertaine, rechute sous traitement...).

Conséquences cliniques : Une probabilité plus élevée de réponse ou de rémission à des concentrations plasmatiques du médicament comprises dans la marge thérapeutique de référence rapportée. Aux concentrations sous-thérapeutiques du médicament, le taux de réponse est similaire au placebo lors d'un traitement aigu et il existe un risque de rechute lors d'un traitement chronique. Aux concentrations supra-thérapeutiques, il existe un risque accru d'intolérance ou d'intoxication.

### **Niveau 2 : Recommandé**

Arguments de preuve : les marges thérapeutiques de référence signalées ont été obtenues à partir de concentrations plasmatiques à des doses thérapeutiquement efficaces et liées aux effets cliniques ; il existe des rapports sur une diminution de la tolérance à des concentrations de médicaments supra-thérapeutiques.

Recommandations : le STP est recommandé pour les adaptations posologiques et pour des indications spéciales (absence de réponse, anomalie pharmacocinétique, adhésion incertaine, rechute sous traitement...).

Conséquences cliniques : le STP augmentera la probabilité de réponse thérapeutique chez les non-répondants. Aux concentrations sous-thérapeutiques, il existe un risque

de réponse insuffisante. Aux concentrations supra-thérapeutiques, il existe un risque accru d'intolérance ou d'intoxication.

### **Niveau 3 : Utile**

Arguments de preuve : les marges thérapeutiques de référence signalées ont été calculées à partir des concentrations de médicament aux doses effectives approuvées. Les concentrations plasmatiques en relation aux effets cliniques ne sont pas encore disponibles ou basées sur des analyses rétrospectives de données sur le STP, des rapports de cas isolés ou d'une expérience clinique non systématique.

Recommandations : le STP est utile pour des indications spéciales (absence de réponse, anomalie pharmacocinétique, adhésion incertaine, rechute sous traitement...).

Conséquences cliniques : le STP peut être utilisé pour contrôler si les concentrations plasmatiques sont conformes à la plage de référence liée à la dose. Une amélioration clinique peut être obtenue par une augmentation de la dose chez des non-répondants, qui présentent des concentrations plasmatiques faibles.

### **Niveau 4 : Potentiellement utile**

Arguments de preuve : les concentrations plasmatiques ne sont pas corrélées avec les effets cliniques en raison de la pharmacologie particulière du médicament (par exemple le blocage irréversible de la monoamine oxydase), ou si la posologie peut être facilement guidée par des symptômes cliniques (par exemple l'induction du sommeil par un hypnotique).

Recommandations : le STP n'est pas recommandé pour les adaptations posologiques, mais peut être potentiellement utile pour des indications spéciales.

Conséquences cliniques : le STP doit être réservé à des indications particulières.

Les marges thérapeutiques de référence ainsi que les niveaux de recommandations pour l'utilisation du STP dans le traitement antidépresseur selon les recommandations du groupe AGNP sont affichés dans le tableau 7.

Le STP est fortement recommandé pour la plupart des antidépresseurs tricycliques, comme attendu. Pour de nombreux antidépresseurs tricycliques, une relation concentration-efficacité clinique a été mise en évidence. Pour les ISRS, la relation concentration-effet clinique n'est pas clairement établie, bien que le STP soit considéré comme recommandé ou utile principalement dans des situations telles qu'une adhésion incertaine, une réponse insuffisante ou une toxicité aux doses recommandées. Pour le citalopram, le STP est fortement recommandé, car il a été démontré qu'il est avantageux d'utiliser le STP dans la phase précoce du traitement, c'est-à-dire une semaine après le début du traitement [277]. Le STP peut être utile ou potentiellement utile pour les IMAO, moclobémide et tranylcypromine respectivement. Pour le tranylcypromine, ses concentrations plasmatiques ne sont pas corrélées avec l'action pharmacologique à cause de son inhibition irréversible de la monoamine oxydase [267]. Le STP est recommandé pour la plupart des IRSN ; pour la venlafaxine par exemple, des preuves ont montré une relation concentration-effet clinique, et ont prouvé qu'une réponse clinique plus précoce peut survenir avec un taux plasmatique plus élevé de la venlafaxine et de son métabolite [273]. Pour certains antidépresseurs, les données d'une relation concentration-effet clinique sont insuffisantes ou inconsistantes. Par exemple, pour la réboxétine et la vilazodone, le STP n'est que probablement utile dans certaines indications spéciales. L'agomélatine, quant à lui, son STP est potentiellement utile, car sa demi-vie courte (1-2 h) ne permet pas la mesure de ses concentrations plasmatiques.

**Tableau 7 : Recommandations pour l'utilisation du STP en pratique clinique [267]**

Médicaments DCI	Marge thérapeutique de référence	T1/2 (h)	Taux d'alerte de laboratoire	Niveau de recommandation	FC*	Commentaires
<b>Imipraminiques</b>						
Amitriptyline plus nortriptyline	80–200 ng/mL	10–28 h 18–44 h	300 ng/mL	1	3.60 3.80	Toxicité accrue chez les PM du CYP2D6
Clomipramine plus N-desméthyl-clomipramine	230–450 ng/mL	16–60 h 37–43 h	450 ng/mL	1	3.18 3.32	Profil pharmacologique différentiel de la molécule mère (inhibition préférentielle de la recapture de la sérotonine) et du métabolite (inhibition préférentielle de la recapture de la noradrénaline)
Imipramine plus desipramine	175–300 ng/mL	11–25 h 15–18 h	300 ng/mL	1	3.57 3.75	Métabolites hydroxylés, la clairance est affectée par l'âge
Maprotiline	75–130 ng/mL	20–58 h	220 ng/mL	2	3.60	Métabolite actif N-desméthylmaprotiline
Trimipramine	150–300 ng/mL	23–24 h	600 ng/mL	2	3.40	Métabolite actif N-desméthyltrimipramine
Désipramine	100–300 ng/mL	15–18 h	300 ng/mL	2	3.75	Métabolites éventuellement actifs in vivo
Nortriptyline	70–170 ng/mL	18–44 h	300 ng/mL	1	3.80	Métabolites hydroxylés ; les PM du CYP2D6 et une faible activité du CYP3A4 sont associés à un risque accru de toxicité.
<b>IMAO</b>						
Moclobémide	300–1 000 ng/mL	2–7 h	2 000 ng/mL	3	3.72	Métabolites sont pharmacologiquement inactifs.
Tranylcypromine	≤ 50 ng/mL	1–3 h	100 ng/mL	4	7.51	En raison de l'inhibition irréversible de la monoamine oxydase, les concentrations dans le sang ne sont pas corrélées avec l'action des médicaments.

**Tableau 7 : Recommandations pour l'utilisation du STP en pratique clinique [267] (suite)**

Médicaments DCI	Marge thérapeutique de référence	T1/2 (h)	Taux d'alerte de laboratoire	Niveau de recommandation	FC*	Commentaires
<b>ISRS</b>						
Citalopram	50–110 ng/mL	38–48 h	220 ng/mL	1	3.08	Métabolite N-déméthylé contribue faiblement aux actions pharmacologiques
Escitalopram	15–80 ng/mL	27–32 h	160 ng/mL	2	3.08	Métabolite N-déméthylé contribue faiblement aux actions pharmacologiques
Fluoxétine plus norfluoxétine	120–500 ng/mL	4–6 Jours 4–16 Jours	1 000 ng/mL	3	3.23 3.39	Longue demi-vie d'élimination de norfluoxétine (moyenne 14J) et inhibition puissante et persistante de CYP2D6
Fluvoxamine	60–230 ng/mL	21–43 h	500 ng/mL	2	3.14	Inhibition des CYP1A2, CYP2C19 et élévation dépendante de l'âge, inhibition maximale in vivo des CYP1A2 et CYP2C19 atteinte à 60 ng/mL
Paroxétine	20–65 ng/mL	12–44 h	120 ng/mL	3	3.04	Inhibition du CYP2D6
Sertraline	10–150 ng/mL	22–36 h	300 ng/mL	2	3.27	Le métabolite N-déméthylé a une demi-vie d'élimination 2 fois plus longue que la sertraline, mais seulement 1/20 de l'activité de la sertraline
<b>IRSN</b>						
Desvenlafaxine	100–400 ng/mL	10–17 h	800 ng/mL	3	3.80	Aucun métabolite actif
Duloxétine	30–120 ng/mL	9–19 h	240 ng/mL	2	3.36	Aucun métabolite actif, la maladie rénale est associée à des concentrations élevées
Levomilnacipran	80–120 ng/mL	6–9 h	200 ng/mL	3	2.24	La marge thérapeutique fait référence aux concentrations à l'état d'équilibre attendues à une dose thérapeutique de 100 mg/j.
Milnacipran	100–150 ng/mL	5–8 h	300 ng/mL	2	2.24	La marge de thérapeutique se réfère aux concentrations pour une dose thérapeutiquement recommandée de 100 mg/jour.
Venlafaxine plus O-desméthyl-venlafaxine	100–400 ng/mL	14–18 h 10–17 h	800 ng/mL	2	3.61 3.80	Les concentrations supérieures à 222 ng/mL se sont avérées prédictives de la réponse ; La venlafaxine N-déméthylée ne contribue pas aux actions pharmacologiques.

**Tableau 7 : Recommandations pour l'utilisation du STP en pratique clinique [267] (suite)**

Médicaments DCI	Marge thérapeutique de référence	T1/2 (h)	Taux d'alerte de laboratoire	Niveau de recommandation	FC*	Commentaires
<b>Autres</b>						
Agomélatine	7 à 300 ng/mL (1 à 2 h après 50 mg)	1–2 h	600 ng/mL	4	4.11	En raison de l'élimination rapide, les concentrations minimales du médicament ne sont pas mesurables sous traitement chronique ; les déterminations, de préférence de la Cmax, doivent être limitées à des indications spécifiques.
Bupropion plus hydroxybupropion	10–100 ng/mL 850–1 500 ng/mL	1–15 h 17–47 h	2 000 ng/mL	2	4.17 3.91	Le bupropion est instable, l'hydroxybupropion est le principal composé actif présentant environ 50 % de l'activité du bupropion, les autres métabolites présentent au mieux 20 % de l'activité du bupropion, la plage de référence thérapeutique se réfère uniquement à l'hydroxybupropion.
Mirtazapine	30–80 ng/mL	20–40 h	160 ng/mL	2	3.77	Métabolite N-déméthylé ne contribue pas aux actions pharmacologiques.
Reboxetine	60–350 ng/mL	13–30 h	700 ng/mL	3	3.19	
Vilazodone	30–70 ng/mL	18–32 h	140 ng/mL	3	2.26	Les principaux métabolites représentent 27 % de la vilazodone circulante totale, aucune donnée sur le STP, la marge de référence se réfère aux concentrations à l'état d'équilibre aux doses thérapeutiques.
Vortioxétine	10–40 ng/mL	57–66 h	80 ng/mL	2	3.35	Au moins quatre métabolites inactifs
(*) Les concentrations plasmatiques données en unités de masse peuvent être converties en unité molaire en les multipliant par le facteur de conversion (FC) (nmol/L = ng/mL x FC). Les taux de référence et les taux d'alerte de laboratoire indiqués se réfèrent uniquement à la substance mère. Le taux d'alerte de laboratoire indique des concentrations plasmatiques supérieures à la marge thérapeutique de référence recommandée qui obligent le laboratoire à informer immédiatement le médecin prescripteur.						

#### 4.2.2. Pharmacogénétique

La pharmacogénétique utilise des informations génétiques pour évaluer et gérer la réponse aux médicaments antidépresseurs à un niveau personnalisé, en fonction des interactions gène-médicament [278]. Les gènes d'intérêt sont ceux qui codent pour les protéines impliquées dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. Les porteurs de

certains variants génétiques de ces protéines peuvent réagir au traitement antidépresseur de façon différente du reste de la population, avec une fréquence très différente d'un groupe ethnique à l'autre.

#### **4.2.2.1. Pharmacogénétique des gènes impliqués dans la pharmacocinétique**

La pharmacocinétique des antidépresseurs est largement déterminée par le système de CYP450. Comme déjà mentionné, les isoenzymes CYP450 présentent une variabilité génétique. Les ME sont définis comme de type sauvage avec deux allèles actifs ; les ML manquent d'allèles fonctionnels ; les MI sont soit génétiquement hétérozygotes, porteurs d'un allèle actif et d'un allèle inactif, soit d'un ou deux allèles à activité réduite ; les MUR portent des allèles avec une activité accrue ou des multiplications d'allèles fonctionnels [79]. Deux isoenzymes, CYP2D6 et CYP2C19, sont principalement étudiés en pharmacogénétique, car elles présentent plusieurs polymorphismes génétiques [279, 280]. La plupart des antidépresseurs sont métabolisés par le CYP2D6 et le CYP2C19 (Tableau 2), et la détermination d'une variabilité génétique individuelle de ces isoenzymes est importante sur le plan clinique. D'une part, une non-réponse peut survenir chez les MUR en raison des concentrations sanguines sous-thérapeutiques. D'autre part, des effets indésirables inattendus et une toxicité peuvent survenir chez les ML, conduisant à la non-adhérence et l'arrêt du traitement.

Les tests pharmacogénétiques des CYP450 sont devenus de plus en plus disponibles. L'avantage évident de la pharmacogénétique est qu'elle représente un « marqueur de trait » à résultat spécifique et permanent, car elle utilise l'ADN pour distinguer les variations génétiques. Cependant, malgré le fait que la détermination des variations génétiques des CYP450 soit très bien caractérisée et plus précise si l'on tient compte de l'ethnicité [281], il existe encore des variations génétiques rares qui ne sont pas détectables par les analyses génétiques actuelles se concentrant seulement sur les variants communs [282].

En ce qui concerne les transporteurs membranaires, en particulier la P-gp, il a été suggéré que des polymorphismes mononucléotidiques dans son gène ABCB1 peuvent

influencer la réponse à certains antidépresseurs substrats de ces transporteurs [223-225]. Une étude a montré un intérêt de la pharmacogénétique de ce gène associée au STP pour optimiser le traitement du TDM [283]. Cependant, d'autres études ont montré des résultats incohérents [226, 227]. Par conséquent, des études plus importantes sont nécessaires pour montrer l'importance et l'intérêt de l'utilisation de la pharmacogénétique en pratique clinique pour l'étude des polymorphismes du gène ABCB1.

#### **4.2.2.2. Pharmacogénétique des gènes impliqués dans la pharmacodynamie**

Il existe de plus en plus de preuves suggérant que des facteurs génétiques peuvent guider les processus pharmacodynamiques des antidépresseurs, tels que les gènes codant pour les récepteurs 5-HT1A et 5-HT2A, le transporteur SERT ou les cibles en aval de la modulation monoaminergique (comme le facteur neurotrophique BDNF). Le polymorphisme 5-HTTLPR du gène du transporteur SERT (SLC6A4) est le plus étudié dans la résistance au traitement antidépresseur [233]. Ce polymorphisme génétique se traduit par un allèle court ou long ; chez les sujets ayant la forme courte, le nombre d'unités SERT dans la synapse est réduit à environ 50 % de celui des sujets possédant la forme longue du gène [235]. La pharmacogénétique du gène du transporteur SERT permet donc de prédire la réponse au traitement antidépresseur. Elle permet également de minimiser l'utilisation des antidépresseurs ciblant le transporteur SERT (par exemple, les ISRS et les IRSN) chez les patients qui ont la forme courte [235]. Cependant, les résultats des études qui montrent l'association entre le polymorphisme 5-HTTLPR et la réponse au traitement antidépresseur n'ont pas été concluants jusqu'à présent, car plusieurs études ont montré des résultats discordants [236, 237].

#### **4.2.2.3. Recommandations**

Jusqu'à présent, le polymorphisme génétique des enzymes du métabolisme des antidépresseurs (CYP2D6 et CYP2C19) est le seul cas où les tests pharmacogénétiques peuvent être utiles en pratique clinique. Les résultats des génotypes des enzymes CYP2D6 et/ou CYP2C19 peuvent offrir l'avantage potentiel d'identifier les patients ayant un risque accru de présenter des effets indésirables médicamenteux ou un échec thérapeutique. Bien que

les tests pharmacogénétiques des CYP2D6 et/ou des CYP2C19 soient généralement fiables, les variants rares ou nouveaux ne sont généralement pas détectables par ces tests. Pour remédier à ce problème, l'association des tests pharmacogénétiques à un STP semble être utile [267]. En accord avec les recommandations du Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) [284, 285], les indications les plus importantes pour les tests pharmacogénétiques du CYP2D6 et du CYP2C19 en association avec le STP sont les suivants :

- Lorsqu'un médicament est caractérisé par un index thérapeutique faible avec un risque de toxicité en cas de métabolisme génétiquement altéré.
- Lorsque le patient est traité avec un substrat présentant une grande variabilité interindividuelle de métabolisme et un risque important de toxicité en cas de surdosage, par exemple les antidépresseurs tricycliques.
- Lorsque le patient présente des concentrations plasmatiques inhabituelles du médicament ou de ses métabolites pour définir le génotype métabolique. Chez un patient qui est génotypé comme ML ou MUR, le médicament n'a pas besoin d'être automatiquement remplacé, mais la dose peut être adaptée, en utilisant le STP et le jugement clinique.

L'utilisation des résultats pharmacogénétiques existants pour guider la pharmacothérapie des patients présentant des variants génomiques du CYP2D6 ou du CYP2C19, pourrait potentiellement améliorer les résultats cliniques et réduire le taux d'échec du traitement antidépresseur. D'après le CPIC [284, 285], des recommandations thérapeutiques des médicaments antidépresseurs tricycliques et ISRS (sauf la fluoxétine qui a un métabolisme plus complexe) en fonction des génotypes CYP2D6 et CYP2C19 sont montrés dans les tableaux 8 et 9.

Les tests pharmacogénétiques des gènes codant pour des protéines impliquées dans la pharmacodynamie ou pour des transporteurs membranaires ne sont pas encore recommandés en pratique clinique pour le traitement antidépresseur [267].

**Tableau 8 : Recommandations posologiques des antidépresseurs tricycliques guidés par les génotypes du CYP2D6 et CYP2C19 (d'après le CPIC [284])**

**Recommandations posologiques pour les antidépresseurs tricycliques en fonction du phénotype CYP2D6**

Phénotype	Implication	Recommandation	Niveau de recommandation	
			Amitriptyline, Nortriptyline	Autres antidépresseurs tricycliques (a)
<b>Phénotype CYP2D6</b>				
Métaboliseur ultra-rapide (MUR)	Métabolisme fortement augmenté Diminution des concentrations plasmatiques Risque d'échec thérapeutique	Éviter l'utilisation de tricycliques en raison d'un manque potentiel d'efficacité. Envisager un médicament alternatif non métabolisé par le CYP2D6 (b).  Si maintien de l'antidépresseur tricyclique, envisager une augmentation de la dose et utiliser le STP pour orienter l'adaptation posologique.	<b>Élevé</b>	Optionnel
Métaboliseur extensif (ME)	Métabolisme normal	Initier le traitement à la dose initiale recommandée.	<b>Élevé</b>	<b>Élevé</b>
Métaboliseur intermédiaire (MI)	Métabolisme partiellement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets indésirables	Envisager une réduction de 25 % de la dose initiale recommandée. Un recours au STP pour orienter l'adaptation posologique.	Modéré	Optionnel
Métaboliseur lent (ML)	Métabolisme fortement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets indésirables	Éviter l'utilisation de tricycliques par risque de mauvaise tolérance. Envisager un médicament alternatif non métabolisé par le CYP2D6 (b).  Si maintien de l'antidépresseur tricyclique, envisager une réduction de 50 % de la dose initiale et utiliser le STP pour orienter l'adaptation posologique.	<b>Élevé</b>	Optionnel

(a) Il peut être raisonnable d'appliquer cette recommandation à d'autres antidépresseurs tricycliques également métabolisés par le CYP2D6 et le CYP2C19. Néanmoins, il existe moins de données cliniques et pharmacocinétiques soutenant les ajustements de dose guidés par le génotype pour ces médicaments. (b) Les interactions médicamenteuses et d'autres caractéristiques du patient (par exemple, l'âge, la fonction rénale, la fonction hépatique) doivent être prises en compte lors de la sélection d'un traitement alternatif. (c) Le CYP2C19 est responsable de la déméthylation des amines tertiaires (par exemple, l'amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine et trimipramine) en desméthyl-métabolites, également appelées amines secondaires (par exemple, la nortriptyline et la désipramine qui sont pharmacologiquement actifs) ; un déséquilibre du rapport entre les concentrations plasmatiques d'amines tertiaires et secondaires peut affecter la réponse ou la tolérance.

**Tableau 8 : Recommandations posologiques des antidépresseurs tricycliques guidés par les génotypes du CYP2D6 et CYP2C19 (d'après le CPIC [284]) (suite)**

**Recommandations posologiques pour les amines tertiaires (amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine et trimipramine) en fonction du phénotype CYP2C19**

Phénotype	Implication	Recommandation	Niveau de recommandation	
			Amitriptyline	Autres amines tertiaires (a)
<b>Phénotype CYP2C19</b>				
Métaboliseur ultra-rapide (MUR)	Métabolisme fortement augmenté Une conversion augmentée des amines tertiaires en amines secondaires qui peut affecter la réponse ou la tolérance (c)	Envisager un médicament alternatif non métabolisé par le CYP2C19 (b). Si maintien de l'antidépresseur tricyclique, utiliser le STP pour orienter l'adaptation posologique.	Optionnel	Optionnel
Métaboliseur extensif (ME)	Métabolisme normal	Initier le traitement à la dose initiale recommandée.	<b>Élevé</b>	<b>Élevé</b>
Métaboliseur intermédiaire (MI)	Métabolisme partiellement réduit	Initier le traitement à la dose initiale recommandée.	<b>Élevé</b>	Optionnel
Métaboliseur lent (ML)	Métabolisme fortement réduit Une conversion réduite des amines tertiaires en amines secondaires qui peut affecter la réponse ou la tolérance (c)	Envisager un médicament alternatif non métabolisé par le CYP2C19 (b). Si maintien de l'antidépresseur tricyclique, envisager une réduction de 50 % de la dose initiale et utiliser le STP pour orienter l'adaptation posologique.	Modéré	Optionnel
<p>(a) Il peut être raisonnable d'appliquer cette recommandation à d'autres antidépresseurs tricycliques également métabolisés par le CYP2D6 et le CYP2C19. Néanmoins, il existe moins de données cliniques et pharmacocinétiques soutenant les ajustements de dose guidés par le génotype pour ces médicaments. (b) Les interactions médicamenteuses et d'autres caractéristiques du patient (par exemple, l'âge, la fonction rénale, la fonction hépatique) doivent être prises en compte lors de la sélection d'un traitement alternatif. (c) Le CYP2C19 est responsable de la déméthylation des amines tertiaires (par exemple, l'amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine et trimipramine) en desméthyl-métabolites, également appelées amines secondaires (par exemple, la nortriptyline et la désipramine qui sont pharmacologiquement actifs) ; un déséquilibre du rapport entre les concentrations plasmatiques d'amines tertiaires et secondaires peut affecter la réponse ou la tolérance.</p>				

**Tableau 9 : Recommandations posologiques des ISRS (sauf la fluoxétine) guidés par les génotypes du CYP2D6 et CYP2C19 (d'après le CPIC [285])**

**Recommandations posologiques pour la paroxétine et la fluvoxamine en fonction du phénotype CYP2D6**

Phénotype	Implication	Recommandation	Niveau de recommandation	
			Paroxétine	Fluvoxamine
<b>Phénotype CYP2D6</b>				
Métaboliseur ultra-rapide (MUR)	Métabolisme fortement augmenté Diminution des concentrations plasmatiques Risque d'échec thérapeutique	Pour la paroxétine, envisager un médicament alternatif non métabolisé par le CYP2D6(*). Pour la fluvoxamine, aucune recommandation en raison du manque de preuves.	Élevé	Optionnel
Métaboliseur extensif (ME)	Métabolisme normal	Initier le traitement à la dose initiale recommandée.	Élevé	Élevé
Métaboliseur intermédiaire (MI)	Métabolisme partiellement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets indésirables	Initier le traitement à la dose initiale recommandée.	Modéré	Modéré
Métaboliseur lent (ML)	Métabolisme fortement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets indésirables	Envisager un médicament alternatif non métabolisé par le CYP2D6(*). Si maintien de la paroxétine, envisager une réduction de 50 % de la dose initiale. Si maintien de la fluvoxamine, envisager une réduction de 25 - 50 % de la dose initiale	Optionnel	Optionnel

**Tableau 10 : Recommandations posologiques des ISRS (sauf la fluoxétine) guidés par les génotypes du CYP2D6 et CYP2C19 (d'après le CPIC [285]) (suite)**

**Recommandations posologiques pour le citalopram, l'escitalopram et la sertraline en fonction du phénotype CYP2C19**

Phénotype	Implication	Recommandation	Niveau de recommandation	
			Citalopram, Escitalopram	Sertraline
<b>Phénotype CYP2C19</b>				
Métaboliseur ultra-rapide (MUR)	Métabolisme fortement augmenté Diminution des concentrations plasmatiques Risque d'échec thérapeutique	Envisager un médicament alternatif non métabolisé par le CYP2C19(*).	Modéré	Optionnel
Métaboliseur extensif (ME)	Métabolisme normal	Initier le traitement à la dose initiale recommandée.	<b>Élevé</b>	<b>Élevé</b>
Métaboliseur intermédiaire (MI)	Métabolisme partiellement réduit	Initier le traitement à la dose initiale recommandée.	<b>Élevé</b>	<b>Élevé</b>
Métaboliseur lent (ML)	Métabolisme fortement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets indésirables	Envisager un médicament alternatif non métabolisé par le CYP2C19(*). Si maintien de l'antidépresseur, envisager une réduction de 50 % de la dose initiale.	Modéré	Optionnel
(*) Les interactions médicamenteuses et d'autres caractéristiques du patient (par exemple, l'âge, la fonction rénale, la fonction hépatique) doivent être prises en compte lors de la sélection d'un traitement alternatif.				

### 4.3. Stratégies de traitement pharmacologique

Les patients atteints de TDM qui résistent au traitement antidépresseur ont besoin d'un plan de traitement spécifique et hautement individualisé. Malheureusement, il n'y a pas d'algorithmes ou d'approche standard pour traiter ces patients. Cependant, il existe plusieurs stratégies de traitement pharmacologique qui doivent être envisagées et adaptées à chaque patient pour améliorer la réponse au traitement antidépresseur. Les stratégies couramment appliquées dans ce cas comprennent généralement l'optimisation de la dose de l'antidépresseur initial, la substitution par un autre antidépresseur, la combinaison de deux antidépresseurs ou la potentialisation par un médicament non-antidépresseur [286](Tableau 10).

**Tableau 11 : Stratégies thérapeutiques du TDM résistant au traitement**

Stratégies thérapeutiques	Action
Optimisation de la dose	Maximiser la dose pendant une durée adéquate
Substitution	Passer d'un antidépresseur à une classe d'antidépresseurs similaire ou différente
Combinaison	Ajout d'un autre antidépresseur de classes différentes
Potentialisation	Ajout d'un deuxième agent qui n'est pas un antidépresseur, mais qui peut augmenter l'effet antidépresseur du médicament en question

L'objectif de cette section est de fournir un aperçu complet, bien que non exhaustif, des stratégies de traitement pharmacologique potentielles. Ainsi, de résumer les preuves disponibles dans la littérature scientifique récente pour faciliter les décisions lors de la résistance au traitement antidépresseur.

#### **4.3.1. Stratégies d'optimisation de la dose**

L'optimisation de la posologie de l'antidépresseur initial est généralement la première étape à considérer devant la résistance au traitement. Cette stratégie consiste principalement à une augmentation de la dose de l'antidépresseur initial, selon la tolérance, jusqu'aux doses maximales recommandées [167]. Des études suggèrent que l'efficacité d'un traitement par une augmentation de la dose dépend d'abord de la classe de l'antidépresseur. Il existe des résultats positifs soutenant la relation dose-réponse clinique des antidépresseurs tricycliques [167, 287], c'est-à-dire que plus la dose est élevée, plus le patient est susceptible de répondre au traitement. Cependant, la limite de dose supérieure reflète le risque de toxicité. Ainsi, le STP peut être d'une grande aide lors de l'optimisation de la dose pour cette classe d'antidépresseur. En ce qui concerne les ISRS, il existe peu de preuves d'une relation dose-réponse clinique. Par exemple, la fluoxétine n'a pas montré une différence significative au niveau des taux de réponse dans le cas des doses élevées par rapport aux doses plus faibles [288], c'est-à-dire qu'une faible dose peut offrir les mêmes possibilités d'amélioration qu'une dose plus élevée. Ceci est cohérent avec les études qui indiquent qu'environ 80 % des sites de recapture de la sérotonine sont inhibés par les ISRS à la dose minimale efficace, et que

l'augmentation de la dose n'entraîne pas une occupation plus élevée des transporteurs de la sérotonine [289-291]. Une récente méta-analyse de Furukawa et al [292] a suggéré qu'une augmentation de la dose d'un ISRS peut être responsable d'une diminution de la réponse clinique. Cette étude a montré cliniquement que les ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine et sertraline) ont des courbes dose-réponse en forme de cloche (courbe en U inversé). Une augmentation progressive de la réponse a été constaté avec des doses comprises entre 20 mg et 40 mg d'équivalents de fluoxétine, et une tendance plate à décroissante a été observée avec des doses autorisées plus élevées jusqu'à 80 mg d'équivalents de fluoxétine. De ce fait, des doses élevées d'ISRS peuvent être responsables d'une réponse inadéquate. Ceci peut être expliqué par un mécanisme de rétroaction négative, impliquant des auto-récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, qui diminue l'efficacité des ISRS avec l'augmentation de la dose, créant ainsi une courbe dose-réponse en forme de cloche [293]. Dans la méta-analyse de Furukawa et al [292], la venlafaxine a montré une relation dose-réponse initialement croissante jusqu'à environ 75-150 mg, suivie d'une augmentation plus modeste, tandis que pour la mirtazapine, la réponse a augmenté jusqu'à une dose d'environ 30 mg puis a diminué avec l'augmentation de la dose.

Bien que ces études discutées ci-dessus ont montré pour quel antidépresseur une augmentation de la dose peut être efficace, aucune d'entre elles n'a révélé de preuves soutenant l'efficacité de l'augmentation de la dose d'un antidépresseur après la non-réponse aux doses standards. Une méta-analyse des essais contrôlés randomisés en double aveugle a comparé l'efficacité de l'augmentation de la dose d'un antidépresseur par rapport à la poursuite du traitement à dose standard, chez des patients atteints de TDM qui ne répondaient pas au traitement antidépresseur à dose standard [294]. Les résultats de cette étude n'ont pas pu démontrer une supériorité significative de l'augmentation de la dose de l'antidépresseur par rapport à la poursuite du traitement à la dose standard.

Même si l'augmentation de la dose ne peut pas être conseillée de manière générale et dépend de la classe de l'antidépresseur, les recommandations internationales suggèrent qu'avant de passer à une autre stratégie, il vaut mieux de procéder à une augmentation de dose au moins jusqu'aux doses maximales tolérées [2, 143, 146]. En plus, certains patients peuvent

répondre à un traitement antidépresseur à forte dose ou même à doses élevées au-dessus de la limite supérieure recommandée. La réalisation d'un STP et des tests pharmacogénétiques ouvre la possibilité d'identifier les patients qui pourraient probablement bénéficier d'un antidépresseur à forte dose [267]. Par exemple, les patients présentant le phénotype MUR peuvent avoir des concentrations plasmatiques sous-thérapeutiques de certains antidépresseurs et nécessitent probablement des doses plus élevées pour obtenir une réponse clinique.

#### **4.3.2. Stratégies de substitution**

La stratégie de substitution d'un antidépresseur par un autre, représente probablement l'une des stratégies les plus communément utilisées lors de la résistance à une première ligne de traitement. Les données de plus de 59 000 patients dans une analyse rétrospective de la cohorte GPRD (General Practice Research Database) ont montré qu'un changement d'antidépresseur est survenu dans 16 % des cas (soit un patient sur six), avec un délai médian de 53 jours après le début du traitement initial [295]. Pour évaluer l'efficacité de la stratégie de substitution d'antidépresseur, de nombreuses études ont comparé cette stratégie par rapport à la poursuite de l'antidépresseur initial sans aucun ajustement posologique, chez des patients atteints de TDM résistant au traitement. Des études et une méta-analyse avec une telle conception [296-298], ont montré qu'il n'y a pas de différence significative dans les taux de réponse entre le passage à un autre antidépresseur et la continuation du traitement initial. Par conséquent, la stratégie de substitution en cas de non-réponse à l'antidépresseur initial ne peut être considérée comme une stratégie fondée sur des preuves. Cependant, certains patients semblent bénéficier d'un changement de médicament initial. Selon les recommandations de l'APA [143] et du CANMAT [146], une stratégie de substitution doit être réalisée de préférence s'il n'y a absolument aucune réponse avec le médicament antidépresseur initial et/ou si des effets indésirables graves sont survenus. En revanche, en cas de réponse partielle à l'antidépresseur initial, d'autres stratégies thérapeutiques apparaissent plus appropriées.

Lorsque la stratégie de substitution est envisagée, il est préférable de choisir comme deuxième nouvel antidépresseur, un médicament avec un mécanisme d'action différent par rapport à l'antidépresseur initial. Les recommandations de la WFSBP indiquent explicitement

que le passage d'un antidépresseur de classe différente, par exemple d'un ISRS à la venlafaxine ou à la tranylcypromine, semble justifié dans un algorithme de traitement [2]. Une méta-analyse a comparé le passage d'un ISRS à un deuxième cycle d'ISRS par rapport au passage à un antidépresseur de classe différente [299]. Les résultats de cette étude ont montré des taux de rémission légers, mais significativement plus élevés lors d'un changement interclasse (28 %) vers le bupropion, la mirtazapine ou la venlafaxine, par rapport au changement intra-classe (23,5 %). Cependant, ces résultats indiquent que seule une faible proportion de patients bénéficie d'un changement d'antidépresseur de classe différente et qu'un changement dans la même classe d'ISRS peut également être efficace. De même, les résultats de l'étude STAR\*D peuvent être interprétés dans ce sens. Dans cette étude, les patients non-répondants au citalopram ont obtenu des taux de rémission entre 17,6 %, 21,3 % et 24,8 %, respectivement après le passage au bupropion, à la sertraline ou à la venlafaxine [166]. Une revue systématique a étudié la substitution par un nouvel antidépresseur, la vortioxétine, chez des patients atteints de TDM après une réponse inadéquate aux ISRS ou IRSN [300]. Le passage à la vortioxétine a montré des taux de rémission plus élevés par rapport à l'agomélatine, la sertraline, la venlafaxine, et le bupropion. La vortioxétine était également bien tolérée, montrant moins d'effets indésirables par rapport aux autres antidépresseurs.

Passer d'un antidépresseur à un autre est un défi clinique courant, car ce changement implique l'arrêt du traitement et l'introduction de différentes modalités de substitution. Tous les antidépresseurs (à l'exception possible de l'agomélatine) ont le potentiel de provoquer un syndrome d'arrêt des antidépresseurs s'ils sont arrêtés brutalement ou rapidement réduits [301]. Ce syndrome est souvent mal interprété comme des effets indésirables du médicament antidépresseur nouvellement administré, entravant la possibilité d'évaluer l'efficacité du changement de manière adéquate. En plus, après l'arrêt de certains antidépresseurs, il existe un risque éventuel d'interactions médicamenteuses, en particulier un syndrome sérotoninergique. Les recommandations internationales mettent en avant ce risque, notamment pour la fluoxétine (du fait de sa longue demi-vie d'élimination), les antidépresseurs tricycliques et les IMAO irréversibles [143]. Un certain nombre de modalités de substitution sont disponibles pour passer d'un antidépresseur à un autre tout en minimisant

le syndrome d'arrêt des antidépresseurs et le risque d'interactions médicamenteuses [301]. Un switch croisé est généralement recommandé pour la réalisation d'un changement d'antidépresseur [167]. Ainsi, la dose du premier antidépresseur doit être progressivement diminuée, tandis que la dose du second antidépresseur doit être simultanément et progressivement augmentée jusqu'à la dose cible. Cependant, des précautions particulières doivent être prises principalement dans la situation de changement vers un IMAO irréversible. Par exemple, une période de wash-out pour les ISRS d'au moins une semaine (5 à 6 semaines pour la fluoxétine) doit être justifiée avant l'administration de l'IMAO irréversible à faible dose. Des recommandations spécifiques en fonction des caractéristiques de chaque antidépresseur doivent être suivies lors de la stratégie de substitution (voir Gauthier et al. [302]).

### **4.3.3. Stratégies de combinaison ou d'association**

La stratégie de combinaison implique l'administration simultanée de deux médicaments antidépresseurs, généralement de mécanisme d'action différent, pour former un régime antidépresseur à plus large spectre. Il a été suggéré que les effets synergiques de deux antidépresseurs avec des mécanismes d'action distincts peuvent améliorer la réponse dans la dépression résistante au traitement. Les essais cliniques qui ont testé cette stratégie de combinaison d'antidépresseurs par rapport à la poursuite du traitement en monothérapie, ont trouvé des résultats positifs. Lam et al. ont comparé le bupropion en monothérapie, le citalopram en monothérapie et le bupropion associé au citalopram chez 61 patients résistants au traitement initial en monothérapie par le bupropion ou le citalopram. L'association du bupropion au citalopram avait un taux de rémission significativement plus élevé que dans la monothérapie (28 % et 7 %, respectivement) [303]. Une étude en double aveugle de Nelson et al. ont comparé l'association fluoxétine-désipramine à la fluoxétine ou à la désipramine en monothérapie dans un échantillon de 39 patients n'ayant pas répondu à au moins un antidépresseur. Cette étude a révélé que l'association fluoxétine-désipramine était plus efficace que la fluoxétine ou la désipramine en monothérapie, avec des taux de rémission de 53,8 %, 7,1 % et 0 %, respectivement [304]. Dans une autre étude en double aveugle de Carpenter et al., il a été constaté que l'ajout de la mirtazapine à un antidépresseur a démontré

une supériorité significative des résultats par rapport à l'ajout d'un placebo, dans un échantillon de 26 patients n'ayant pas répondu à la monothérapie. Les taux de réponse et de rémission étaient de 63,6 % et 45,5 % pour la mirtazapine et de 20 % et 13,3 % pour le placebo, respectivement ; en plus, il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes en ce qui concerne les effets indésirables, le changement de poids ou les concentrations sériques de l'antidépresseur initial [305]. Cependant, dans une étude de phase III de Kessler et al. portant sur un échantillon de 480 patients qui n'ont pas répondu à un ISRS ou à un IRSN, il a été constaté que l'ajout de la mirtazapine n'a pas entraîné des taux de réponse ou de rémission significativement plus élevés que l'ajout d'un placebo. Les taux de réponse et de rémission étaient de 44 % et 29 % pour la mirtazapine et de 36 % et 24 % pour le placebo, respectivement [306].

Bien que la stratégie de combinaison soit largement utilisée dans la pratique clinique courante, les preuves de l'efficacité de cette mesure sont plutôt rares et dépendent avant tout des antidépresseurs utilisés en concomitance [307]. Une méta-analyse a comparé chez des patients résistants au traitement, la stratégie de combinaison d'antidépresseurs par rapport à la poursuite de la monothérapie [308]. Seulement deux petits essais cliniques ont rapporté des avantages d'une combinaison d'antidépresseurs (la miansérine associée aux ISRS et son analogue, la mirtazapine, utilisé en association avec plusieurs antidépresseurs). Les résultats de cette étude n'ont pas révélé de preuves concluantes sur l'efficacité de la stratégie de combinaison d'antidépresseurs, ceci est lié au petit nombre d'essais cliniques et aux limites méthodologiques.

Les recommandations internationales suggèrent, d'établir de préférence une combinaison d'un antagoniste des autorécepteurs présynaptiques tels que la mirtazapine, et d'un inhibiteur de la recapture tels que les ISRS ou les IRSN [2, 309]. L'intérêt de cette association peut être expliquée par l'effet synergique des inhibiteurs de la recapture des monoamines avec les antagonistes des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques ; en effet, les inhibiteurs de la recapture ont un effet limité, car des niveaux accrus de monoamines dans la fente synaptique entraînent une activation d'une rétroaction inhibitrice de la transmission monoaminergique, médiée par des auto- et hétérorécepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques centraux [87,

97]. Ainsi, d'un point de vue clinique, ces combinaisons semblent favorables, car la mirtazapine est caractérisée par des propriétés sédatives, contrairement aux ISRS/IRSN [309]. Cependant, une attention particulière doit être portée au risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables lors de cette association. Une méta-analyse a révélé une fréquence significativement plus élevée d'effets indésirables avec ces combinaisons par rapport à la monothérapie [310].

Il n'est pas clair, d'après les preuves disponibles, si chacun des deux médicaments combinés doit être administré à la dose standard utilisée pour la monothérapie, ou si des doses plus faibles pourraient suffire. Il est présumé, mais pas encore documenté, que les doses standards sont plus efficaces [309]. Il est important de noter que les combinaisons d'antidépresseurs ISRS ou IRSN avec les IMAO sont contre-indiqués, en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique. Dans ce contexte, il convient également de souligner que certains antidépresseurs sont des puissants inhibiteurs du CYP450, notamment la fluoxétine et la paroxétine qui sont des puissants inhibiteurs du CYP2D6, et la fluvoxamine qui est un puissant inhibiteur du CYP2C19 [80]. Par conséquent, leur utilisation combinée avec d'autres antidépresseurs peut provoquer des interactions médicamenteuses.

#### **4.3.4. Stratégies de potentialisation**

La stratégie de potentialisation consiste à un renforcement des effets du traitement antidépresseur initial, en recourant à l'utilisation d'agents pharmacologiques ne possédant pas, par eux-mêmes, de propriétés antidépressives. Ci-dessous, nous nous sommes concentrés sur les principales stratégies de potentialisation utilisées en pratique clinique courante, à savoir les antipsychotiques de seconde génération, le lithium et l'hormone thyroïdienne. Les recommandations posologiques ainsi que les effets indésirables de ces agents sont résumées dans les tableaux 11.

**Tableau 12 : Stratégies de dosage des agents de potentialisation**

Agents de potentialisation	Stratégies posologiques recommandées	Effets indésirables
Aripiprazole	2 à 5 mg/j	Akathisie, sédation et prise de poids
Olanzapine	6 mg/j	Sédation et prise de poids
Quétiapine	50 mg/j	Sédation et prise de poids
Lithium	150 mg deux fois par jour à augmenter en fonction avec taux sanguin (0,4–0,8 mEq/L) et réponse clinique	Tremblements, prise de poids, polydipsie, polyurie
Triiodothyronine	25-50 µg/jour pendant 3 semaines	Irritabilité, transpiration, palpitations et anxiété

#### 4.3.4.1. Antipsychotiques de seconde génération

La potentialisation de l'effet des antidépresseurs par des antipsychotiques de seconde génération a été utilisée avec succès chez les patients atteints de TDM résistants au traitement antidépresseur. Les antipsychotiques de seconde génération sont connus pour avoir un certain effet sur les récepteurs de la sérotonine et peuvent donc être efficaces en association avec les ISRS/IRSN lors de la résistance au traitement. L'efficacité de cette stratégie de potentialisation a pu être démontrée dans un grand nombre d'essais cliniques randomisés et de méta-analyses. Nelson et Papakostas [311], par exemple, ont trouvé dans leur méta-analyse d'essais cliniques randomisés contrôlés par placebo chez 3480 patients résistant au traitement antidépresseur initial, une supériorité significative pour l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone par rapport au placebo lors de l'analyse des taux de réponse et de rémission. Au total, 44,2 % des patients recevant un antipsychotique de seconde génération ont présenté une réponse au traitement, contre 29,9 % dans le groupe placebo ; il n'y avait pas de différence d'efficacité entre les antipsychotiques. D'autres revues systématiques et méta-analyses ont confirmé l'efficacité supérieure des antipsychotiques dans la potentialisation de l'effet du traitement antidépresseur, plus précisément la quétiapine, l'aripiprazole, l'olanzapine et la rispéridone, par rapport au traitement antidépresseur en monothérapie [312-314]. En plus, l'efficacité de cette stratégie de potentialisation semble être différente selon que les patients sont résistants ou non au traitement antidépresseur. La potentialisation de l'effet du

traitement antidépresseur par des antipsychotiques présente une plus grande ampleur d'effet chez les patients présentant un degré plus élevé de résistance au traitement [314].

Certains antipsychotiques de seconde génération, tels que la quétiapine, l'aripiprazole et l'association olanzapine-fluoxétine, ont reçu l'approbation officielle par la FDA pour le traitement du TDM après la non-réponse au traitement antidépresseur en monothérapie [315]. Les doses recommandées pour cette indication sont inférieures à celles couramment utilisées dans la prise en charge des troubles schizophréniques. Selon le résumé des caractéristiques du produit [315], la dose initiale de la quétiapine est de 50 mg/j et la dose maximale, selon la tolérance, est de 300 mg/j ; pour l'aripiprazole, la dose initiale est comprise entre 2 à 5 mg/j et la dose maximale, selon la tolérance, est de 15 mg/j ; l'association olanzapine-fluoxétine est généralement initiée avec 6 mg d'olanzapine et 25 mg de fluoxétine par jour et peut être augmenté, selon la tolérance, jusqu'à un maximum de 12 mg d'olanzapine et 50 mg de fluoxétine par jour.

En ce qui concerne le profil de tolérance, les résultats des méta-analyses ont montré que, par rapport au placebo, la potentialisation par des antipsychotiques présente un risque plus élevé d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables [311-313]. Cette potentialisation était liée à plusieurs effets indésirables comparables à ceux survenant dans la prise en charge de la schizophrénie ; par exemple une akathisie avec l'aripiprazole, ou une sédation et une prise de poids avec la quétiapine, l'aripiprazole et l'association olanzapine-fluoxétine. Le risque potentiel de symptômes extrapyramidaux est moins susceptible de se produire pour les antipsychotiques de seconde génération. Cependant, certaines études indiquent que ce risque peut différer selon le traitement ; un risque accru de survenue des effets indésirables extrapyramidaux a été observé avec la rispéridone, tandis que pour la quétiapine, le risque est le plus faible [316]. En raison de ces preuves abondantes d'effets indésirables, les antipsychotiques doivent être prescrits avec prudence, en tenant compte du profil pharmacocinétique des médicaments. La plupart de ces effets indésirables peuvent survenir à cause des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. Comme de nombreux médicaments de ces deux classes thérapeutiques partagent des voies métaboliques communes, des interactions médicamenteuses potentielles basées sur le métabolisme peuvent être

anticipées [218]. En effet, certains ISRS agissent comme des inhibiteurs des enzymes CYP450, et peuvent donc altérer l'élimination des antipsychotiques métabolisés via ces isoformes ; par exemple, la fluoxétine et la paroxétine peuvent augmenter la concentration plasmatique de la rispéridone et de l'aripiprazole via une inhibition du CYP2D6, tandis que la fluvoxamine peut augmenter la concentration plasmatique de l'aripiprazole et de la quétiapine par une inhibition du CYP3A4 [218]. D'un autre côté, la plupart des antipsychotiques de seconde génération ne semblent être ni des inhibiteurs ni des inducteurs des enzymes CYP450. Il est important de noter le risque d'interactions pharmacodynamiques potentielles entre les antidépresseurs et les antipsychotiques de seconde génération. Ces interactions peuvent se manifester notamment par des effets indésirables anticholinergiques, une diminution du seuil épileptique et un allongement de l'intervalle QT [218].

#### **4.3.4.2. Lithium**

Le lithium est une autre stratégie bien étudiée pour la potentialisation de l'effet des antidépresseurs dans le TDM résistant au traitement en monothérapie, bien qu'il ne soit pas approuvé par la FDA pour cette indication. Une méta-analyse menée par Crossley et Bauer [317], a montré l'efficacité du lithium dans la potentialisation de l'effet des antidépresseurs dans dix essais randomisés contrôlés par placebo, incluant 269 patients atteints de TDM n'ayant pas répondu à un traitement antidépresseur bien conduit. Le taux de réponse moyen dans le groupe lithium était de 41,2 % par rapport à 14,4 % dans le groupe placebo. Une autre méta-analyse de neuf essais cliniques incluant 237 patients atteints de TDM a montré des résultats similaires [318]. Le taux de réponse dans le groupe lithium était de 46,1 % par rapport à 25,4 % dans le groupe placebo. Bien que ces deux méta-analyses soient clairement en faveur de la potentialisation par le lithium, elles sont limitées par la petite taille, le nombre d'essais et les données limitées pour les patients résistants au traitement. En plus, dans ces deux études comprenaient moins d'antidépresseurs de seconde génération (tels que les ISRS et les IRSN), bien que ces médicaments dominent le traitement actuel du TDM. Cependant, d'après les recommandations internationales, le lithium peut être utilisé systématiquement comme médicament adjuvant dans le TDM résistant au traitement [2, 143, 144]. La WFSBP recommande que la dose de l'antidépresseur en cours doit rester inchangée pendant la phase

d'augmentation et que le lithium doit être administré pendant 2 à 4 semaines, avec des taux sériques cibles compris entre 0,6 et 0,8 mmol/l, avant l'évaluation de la réponse du patient [2].

Il a été suggéré que le lithium possède un effet anti-suicide, ce qui le rend bénéfique dans les stratégies de potentialisation particulièrement pour les patients présentant un risque élevé de comportement suicidaire. Le taux de suicide sous lithium a été considérablement réduit dans un grand nombre d'essais cliniques et d'études observationnelles [319-321]. Cet effet préventif du lithium semble présenter un intérêt particulier, notamment chez les patients sévèrement déprimés, présentant un risque suicidaire élevé.

Malgré ces preuves d'efficacité, cette stratégie présente certains inconvénients cliniques. Le lithium a un index thérapeutique étroit qui prédisposent les patients à des effets indésirables graves. Les patients traités par le lithium ont un risque significativement accru de réduction de la capacité de concentration urinaire, d'hypothyroïdie et d'hyperparathyroïdie [322]. De plus, il existe une tendance à une diminution du taux de filtration glomérulaire indiquant que le lithium peut augmenter le risque d'insuffisance rénale [322]. Par conséquent, l'utilisation du lithium dans la pratique clinique nécessite un contrôle continu de ses concentrations plasmatiques et une surveillance de la fonction endocrinienne et rénale.

#### **4.3.4.3. Hormones thyroïdiennes**

Les taux d'hormones thyroïdiennes sont connus pour avoir un effet significatif sur le TDM. Les hormones thyroïdiennes sont proposées dans les stratégies de traitement pharmacologique chez les patients atteints de TDM résistants au traitement. La triiodothyronine (T3) est généralement la forme d'hormone thyroïdienne prescrite pour la potentialisation de l'effet des antidépresseurs. Les preuves actuelles, ne sont pas concluantes en ce qui concerne l'efficacité des hormones thyroïdiennes T3 dans la potentialisation des antidépresseurs [323] ; néanmoins, des recommandations internationales soutiennent la potentialisation des antidépresseurs tricycliques et des ISRS par la T3 (25-50 µg/jour), chez les patients sans anomalies thyroïdiennes qui ne répondent pas au traitement antidépresseur en monothérapie [2, 143, 146]. La T3 est généralement bien tolérée et a montré des effets indésirables rares en association avec les ISRS dans la plupart des essais cliniques [323].

Quant au levothyroxine (T4), les preuves actuelles sont insuffisantes pour déterminer son efficacité pour la potentialisation des antidépresseurs [5].

#### **4.3.5. Comparaison des stratégies**

Dans l'ensemble, les preuves actuelles soutiennent l'efficacité des stratégies de potentialisation de l'effet des antidépresseurs dans le traitement du TDM résistant au traitement [5]. Pour les autres stratégies de substitution et d'augmentation de la dose, elles n'ont pas montré une supériorité significative par rapport à la poursuite de l'antidépresseur initial aux doses standards [294,296-298]. Quant à la stratégie de combinaison d'antidépresseurs, les résultats n'ont pas été concluants jusqu'à présent en raison des preuves insuffisantes [308]. Cependant, ces stratégies sont toutes recommandées par les guidelines internationaux, suggérant qu'une faible proportion de patients peut bénéficier de ces traitements [2, 143, 146].

Une grande étude a comparé trois stratégies de traitement : substitution par le bupropion, combinaison avec le bupropion ou potentialisation par l'aripiprazole, dans des conditions ouvertes randomisées en double aveugle, dans un échantillon de 1522 patients qui n'ont pas répondu à au moins un antidépresseur [324]. Cette étude a révélé que la potentialisation par l'aripiprazole a entraîné des taux de réponse significativement plus élevés qu'avec les stratégies de combinaison et de substitution (74,3 % contre 65,6 % et 62,4 %, respectivement). Le taux de rémission de la potentialisation par l'aripiprazole était significativement plus élevé avec la stratégie de substitution (28,9 % contre 22,3 %), mais ne différait pas significativement avec la stratégie de combinaison (28,9 % contre 26,9 %). De plus, il n'y avait pas de différence dans les taux de réponse et de rémission entre les stratégies de substitution et de combinaison.

Parmi les stratégies de potentialisation, les antipsychotiques de seconde génération et le lithium sont considérés comme deux options possibles de traitement, dont l'efficacité a été démontrée dans le TDM résistant au traitement. Ces deux stratégies sont systématiquement recommandées par les guidelines comme option de traitement de première intention dans les cas résistants au traitement. Par exemple, les recommandations de la WFSBP indiquent que la

potentialisation par le lithium, la quétiapine et l'aripiprazole est la stratégie la mieux documentée à l'heure actuelle [2]. Les résultats de ces deux stratégies obtenues à partir des méta-analyses discutées ci-dessus sont comparables avec une différence de réponse de 20,7 % pour la potentialisation par le lithium [318] et de 14,4 % pour la potentialisation par les antipsychotiques de seconde génération [311]. Cependant, il faut tenir compte du fait que les résultats pour les antipsychotiques sont basées sur une taille d'échantillon beaucoup plus grande (16 essais cliniques, n = 3480) par rapport aux résultats pour le lithium (9 essais cliniques, n = 237) [311, 318]. La potentialisation par le lithium a été directement comparée à la potentialisation par la quétiapine dans un essai clinique chez des patients atteints de TDM résistants au traitement [325]. Le lithium n'était pas statistiquement inférieur à la quétiapine dans cet essai. Les résultats d'efficacité tels que les taux de réponse/rémission et la réduction moyenne du MADRS étaient en faveur d'une potentialisation par la quétiapine. De plus, une amélioration significative précoce des symptômes dépressifs a été observée avec la potentialisation par la quétiapine [325].

En pratique clinique, chacune des stratégies déjà discutées présentent un ensemble d'avantages et d'inconvénients potentiels [5, 316]. L'avantage des stratégies d'optimisation, de combinaison et de potentialisation est la possibilité de s'appuyer sur un gain thérapeutique possible obtenu avec l'antidépresseur initial. Cependant, ces stratégies ont l'inconvénient d'entraîner des effets indésirables plus importants, surtout pour les stratégies qui consistent à l'ajout d'un deuxième médicament. Ces dernières sont associées à une observance réduite et à un potentiel d'augmenter les interactions médicamenteuses. En revanche, le passage d'un antidépresseur à un autre peut minimiser ces risques, mais peut conduire à la perte d'un éventuel bénéfice thérapeutique partiel de l'antidépresseur initial. En plus, le changement d'antidépresseur présente également le risque de la survenue d'un syndrome d'arrêt des antidépresseurs, qui peut apparaître en cas d'arrêt brutal d'un antidépresseur au profit d'un autre. Lors du traitement en milieu clinique, le meilleur plan d'action consiste à adopter une approche de prise de décision partagée pour déterminer quels facteurs doivent être priorités pour chaque patient. Les facteurs à prendre en compte, lorsqu'on envisage les stratégies citées ci-dessus sont, la tolérance du traitement initial, le risque d'un syndrome d'arrêt des

antidépresseurs, le risque potentiel d'interactions médicamenteuses ou le non-respect d'un régime médicamenteux plus compliqué si un nouveau traitement est ajouté au traitement existant [179]. Pour certains patients, en particulier ceux qui souffrent d'idées suicidaires graves, le temps de réponse est le facteur le plus important dans le choix d'une stratégie [5]. Pour ces patients, la potentialisation par les antipsychotiques de seconde génération ou par le lithium peut avoir une action rapide et préventive.

#### **4.3.6. Antidépresseurs à action rapide : Ketamine/Eskétamine**

L'hyperactivité glutamatergique médiée par le récepteur NMDA extrasynaptique, semble expliquer les aspects neurodégénératifs de la dépression résistante au traitement [259]. Les traitements actuels ciblant le système glutamatergique, en particulier la kétamine, en tant qu'antagoniste des récepteurs NMDA, ont suscité un intérêt ces dernières années. La kétamine a été initialement développée pour être utilisée comme agent anesthésique, après que le développement de son prédécesseur, la phencyclidine, ait causé des effets indésirables importants. Bien que la kétamine ait une structure similaire à celle de la phencyclidine, son profil de tolérance est considéré généralement plus favorable et moins nocif, probablement en raison de sa puissance beaucoup plus faible au niveau du récepteur NMDA [326]. La kétamine a ensuite acquis une notoriété en tant que drogue d'abus (« Special K »), en raison de ses effets dissociatifs entre le cortex frontal et le reste du cerveau (sensation de flottement). Par la suite, une étude a présenté des preuves préliminaires suggérant que la kétamine a des effets antidépresseurs rapides (en quelques heures) [327]. Plus récemment, plusieurs études ont exploré cette propriété antidépressive de la kétamine, et ont montré son efficacité dans le traitement de la dépression résistante au traitement et dans le soulagement urgent des crises suicidaires aiguës [5]. Le succès de ces études a conduit à l'approbation par la FDA de l'énantiomère S de la kétamine, l'eskétamine, sous forme de spray nasal pour le traitement du TDM résistant au traitement [328].

##### **4.3.6.1. Action antidépressive**

La kétamine est un antagoniste sélectif non compétitif du récepteur NMDA. Elle est un mélange racémique des énantiomères R-kétamine et S-kétamine (eskétamine), et chaque

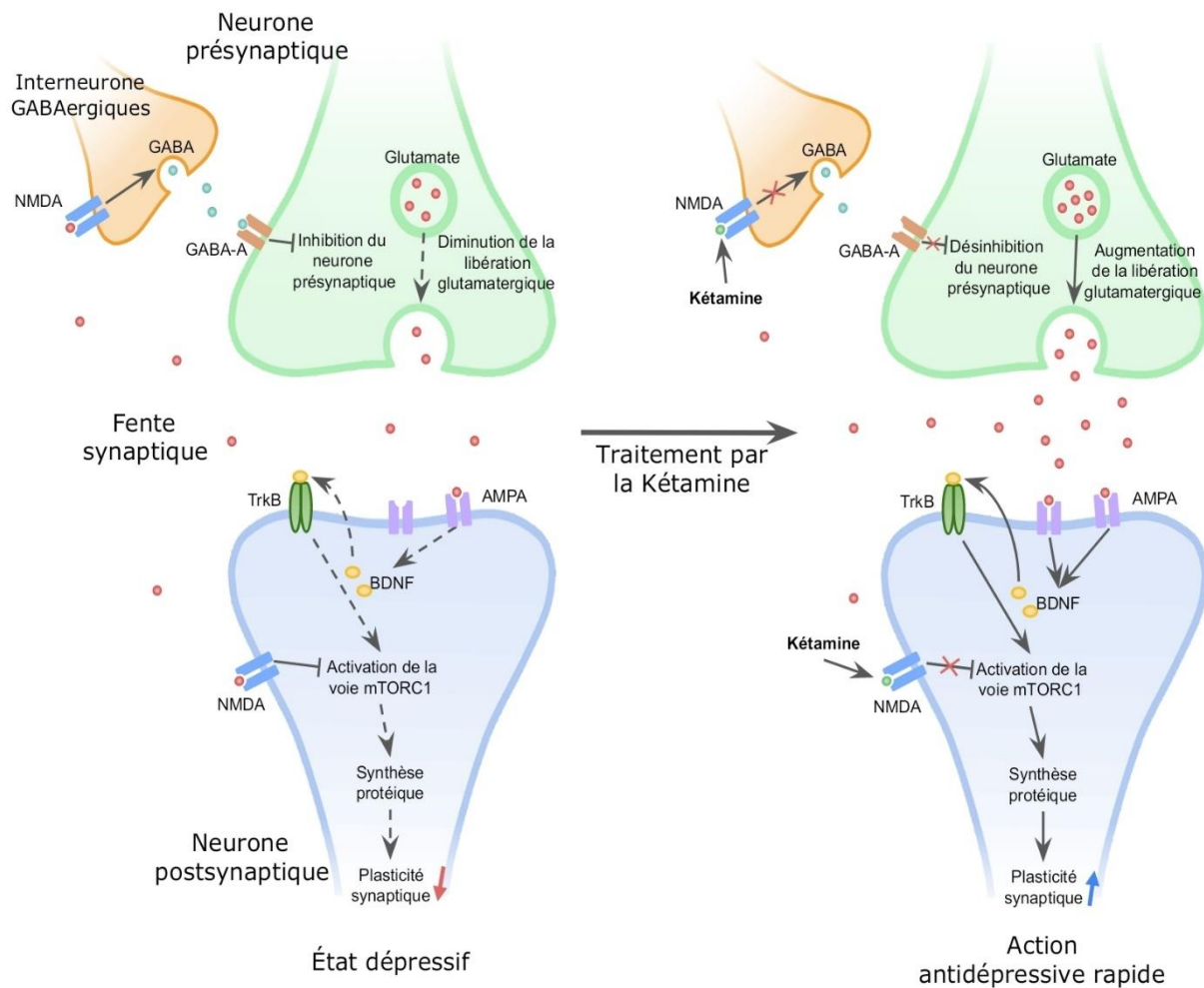
énantiomère peut présenter des différences significatives en ce qui concerne l'activité pharmacologique. L'eskétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA plus puissant, avec environ deux à quatre fois l'affinité par rapport à son énantiomère R-kétamine [329].

Le mécanisme d'action antidépressive de la kétamine/eskétamine n'a pas été entièrement élucidé. Toutefois, il a été postulé que la kétamine stimule indirectement les récepteurs AMPA par la libération du glutamate et inhibe directement les récepteurs NMDA extrasynaptiques responsables des effets nocifs tels que l'excitotoxicité [330](figure 11). En effet, une augmentation de la neurotransmission glutamatergique extrasynaptique conduit à une activation des récepteurs NMDA sur les interneurons inhibiteurs GABAergiques, entraînant une inhibition des neurones pyramidaux et à une diminution de la libération glutamatergique présynaptique. En plus, l'activation des récepteurs NMDA extrasynaptiques sur les neurones pyramidaux, conduit à la suppression de la synthèse protéique cellulaire via l'inhibition de la voie de signalisation mTORC1.

Une dose sub-anesthésique de la kétamine inhibe préférentiellement les récepteurs NMDA sur les interneurons GABAergiques. Ceci a pour conséquence une désinhibition des neurones pyramidaux présynaptiques et une augmentation de la neurotransmission synaptique glutamatergique, dans le cortex préfrontal médian et potentiellement dans d'autres régions cérébrales cortico-limbiques pertinentes pour l'humeur [330]. Cet effet excitateur des neurones pyramidaux présynaptiques active préférentiellement les récepteurs AMPA postsynaptiques. Le blocage des récepteurs NMDA et l'activation accrue des récepteurs AMPA entraînent alors des effets neurotropes, tels que la libération du BDNF et l'activation de cascades de signalisation trophique de la mTORC1 responsable d'une plasticité synaptique. Notons qu'il a été rapporté qu'un antagonisme de l'AMPA supprime l'effet antidépresseur de la kétamine [331].

L'inhibition directe des récepteurs NMDA extrasynaptiques pourrait expliquer l'effet antidépresseur à action rapide de la kétamine [330]. La kétamine est proposée pour bloquer sélectivement les NMDAR extrasynaptiques contenant la sous-unité GluN2B. L'inhibition des GluN2B-NMDAR extrasynaptiques induit une levée d'inhibition de la fonction mTORC1, qui à son tour conduit à une amélioration de la synthèse protéique et une potentialisation de la

plasticité synaptique. Des preuves suggèrent que la kétamine a un meilleur effet de stimulation directe sur le BDNF et le mTORC1 que les antidépresseurs actuels, et cela peut expliquer le début d'action rapide [332].



**Figure 11 : Action antidépressive rapide de la kétamine**

#### 4.3.6.2. Efficacité clinique

Plusieurs études ont démontré les effets antidépresseurs de la kétamine. Le tableau 12 résume les résultats des études d'efficacité de la kétamine et l'eskétamine citées dans cette partie. L'effet antidépresseur de la kétamine a été initialement mis en évidence dans une étude de Berman et al, qui ont constaté une amélioration significative des symptômes dépressifs dans les 72 heures après la perfusion de la kétamine par rapport au placebo. Environ 50 % des

participants ont répondu à la kétamine, contre 12,5 % qui ont répondu au placebo [327]. Ces résultats ont par la suite été renforcés par plusieurs études randomisées en double aveugle, qui ont montré une efficacité supérieure de la kétamine par rapport au placebo.

La kétamine a montré un début d'action rapide dans la plupart des études. En moyenne, les effets de la kétamine ont été observés dans les 4 heures suivant une seule perfusion et ont atteint leur maximum après 24 heures, fournissant ainsi la preuve de l'impact rapide de la kétamine sur l'humeur ; ces effets ont tendance à diminuer 7 jours après la perfusion de la kétamine [333]. Des perfusions multiples ont entraîné un effet kétamine accru et prolongé. La kétamine est utilisée à des doses sub-anesthésiques en perfusion intraveineuse, allant de 0,1 mg/kg à 1 mg/kg, 0,5 mg/kg étant la plus courante. Fava et al. ont constaté que des doses de 0,5 mg/kg et 1,0 mg/kg de kétamine étaient significativement plus efficaces que le placebo, par rapport aux doses plus faibles (0,1 mg/kg et 0,2 mg/kg). Cela suggère qu'il n'y ait aucune preuve cohérente d'une efficacité cliniquement significative des doses plus faibles de kétamine [334].

L'administration intranasale de la kétamine a également montré une efficacité supérieure par rapport au placebo. L'eskétamine en administration intranasale a montré un bon effet en combinaison avec un antidépresseur ISRS ou IRSN. Par exemple, Popova et al. ont constaté que l'eskétamine intranasale provoque une diminution significativement plus importante du score MADRS chez les patients n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs. Les taux de réponse et de rémission étaient respectivement de 69,3 % et 52,5 % pour le groupe eskétamine+antidépresseur et de 52,0 % et 31,0 % pour le groupe placebo+antidépresseur [335]. L'administration intranasale de l'eskétamine a récemment été approuvée par la FDA pour une indication restreinte chez l'adulte en association avec un antidépresseur oral, pour la prise en charge du TDM résistant au traitement [328]. Un défi de l'eskétamine intranasale réside dans la difficulté de son administration. Dans une étude, les patients ont eu des difficultés à s'auto-administrer et l'absorption de la kétamine intranasale était variable d'un individu à l'autre [336]. Pour une plus grande précision de dosage et une plus grande facilité d'administration, la voie intraveineuse est préférée. La kétamine a également été testée par voie orale pour une administration plus facile. Domany et al. ont

étudié la kétamine par voie orale chez les patients atteints de TDM n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs. Les taux de réponse et de rémission étaient significativement plus élevés dans le groupe kétamine (31,8 % et 27,3 %, respectivement), par rapport au groupe placebo (5,6 % et 0 %, respectivement) [337].

**Tableau 13 : Résumé des résultats des essais randomisés en double aveugle de la kétamine et de l'eskétamine**

Étude	Patients	Mode d'administration	Nombre de participants	Dose	Réponse	Rémission	Échelle d'évaluation
Berman et al., 2000 [327]	TDM	Perfusion intraveineuse	Kétamine (n=7)	0,5 mg/Kg	50 %	-	HDRS
			Placebo (n=7)	-	12,5 %	-	
Zarate et al., 2006 [338]	TDM résistant à au moins 2 antidépresseurs	Perfusion intraveineuse	Kétamine (n=17)	0,5 mg/Kg	71 %	29 %	HDRS
			Placebo (n=14)	-	0 %	0 %	
Lapidus et al., 2014 [339]	TDM	Intranasale	Kétamine (n=18)	50 mg	44 %	-	MADRS
			Placebo (n=18)	-	6 %	-	
Singh et al., 2016 [340]	TDM résistant à au moins 1 antidépresseur	Perfusion intraveineuse	Eskétamine (n=9)	0,20 mg/kg	67 %	-	MADRS
			Eskétamine (n=11)	0,40 mg/kg	64 %	-	
			Placebo (n=10)	-	0 %	-	
Su et al., 2017 [341]	TDM résistant à au moins 2 antidépresseurs	Perfusion intraveineuse	Kétamine (n=23)	0,20 mg/kg	39,1 %	-	HDRS
			Kétamine (n=24)	0,50 mg/kg	45,8 %	-	
			Placebo (n=24)	-	12,5 %	-	
Daly et al., 2018 [342]	TDM résistant à au moins 2 antidépresseurs	Intranasale	Eskétamine + antidépresseur (n=11)	28 mg	36 %	36 %	MADRS
			Eskétamine + antidépresseur (n=11)	56 mg	27,3 %	18 %	
			Eskétamine + antidépresseur (n=12)	84 mg	42 %	25 %	
			Placebo + antidépresseur (n=33)	-	3 %	0 %	

Abréviation : HDRS, Hamilton Depression Rating Scale ; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; TDM, trouble dépressif majeur ;

**Tableau 12 : Résumé des résultats des essais randomisés en double aveugle de la kétamine et de l'eskétamine (suite)**

Étude	Patients	Mode d'administration	Nombre de participants	Dose	Réponse	Rémission	Échelle d'évaluation
Fedgchin et al., 2019 [343]	TDM résistant à au moins 2 antidépresseurs	Intranasale	Eskétamine + antidépresseur (n=115)	56 mg deux fois par semaine	54,1 %	36 %	MADRS
			Eskétamine + antidépresseur (n=114)	84 mg deux fois par semaine	53,1 %	38,8 %	
			Placebo + antidépresseur (n=113)	-	38,9 %	30,6 %	
Popova et al., 2019 [335]	TDM résistant à au moins 2 antidépresseurs	Intranasale	Eskétamine + antidépresseur (n=114)	56 ou 84 mg deux fois par semaine	69,3 %	52,5 %	MADRS
			Placebo + antidépresseur (n=109)	-	52 %	31 %	
Domany et al., 2019 [337]	TDM résistant à au moins 2 antidépresseurs	Orale	Kétamine (n=22)	1 mg/kg trois fois par semaine	31,8 %	27,3 %	MADRS
			Placebo (n=19)	-	5,6 %	0 %	
Fava et al., 2020 [334]	TDM résistant à au moins 2 antidépresseurs	Perfusion intraveineuse	Kétamine (n=18)	0,1 mg/kg	31 %	-	HDRS
			Kétamine (n=20)	0,2 mg/kg	21 %	-	
			Kétamine (n=22)	0,5 mg/kg	59 %	-	
			Kétamine (n=20)	1 mg/kg	53 %	-	
			Placebo actif (n=19)	-	11 %	-	

Abréviation : HDRS, Hamilton Depression Rating Scale ; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; TDM, trouble dépressif majeur ;

#### 4.3.6.3. Profil de tolérance

Les doses sub-anesthésiques de la kétamine/eskétamine étaient généralement sûres et tolérées dans la plupart des études. Les événements indésirables liés au traitement étaient dose-dépendants [340]. Parmi les effets indésirables observés avec la kétamine en perfusion intraveineuse, les plus fréquents ont été les maux de tête, la somnolence, les nausées et les symptômes dissociatifs ; ce dernier symptôme était transitoire et n'a pas persisté au-delà de 4 heures après le début de la perfusion de l'eskétamine [340]. Les effets indésirables étaient similaires avec l'eskétamine intranasale. Daly et al. ont rapporté que les effets indésirables les plus fréquents lors de l'utilisation de l'eskétamine intranasale étaient les étourdissements (39 %), la dysgueusie (23 %), les nausées (16 %), les maux de tête (14 %) et la sédation (11 %). Dans l'ensemble, 25 % des participants ont signalé des symptômes dissociatifs transitoires [342]. Les événements indésirables étaient similaires entre les études de l'eskétamine intranasale et aucun nouveau problème de sécurité lié à la dose n'a été identifié [335, 343]. La plupart des événements indésirables survenus les jours d'administration étaient transitoires et de sévérité légère ou modérée, suggérant un profil de tolérance favorable de l'utilisation de la kétamine/eskétamine.

Bien que les données de sécurité et de l'innocuité semblent prometteuses, il y a des inquiétudes concernant le potentiel de dépendance de l'eskétamine intranasale approuvé par la FDA. À ce jour, il n'y a pas de données publiées sur le risque de dépendance ou de mésusage de la kétamine/eskétamine, lorsqu'elles sont utilisées à des fins thérapeutiques dans le traitement de TDM. Cependant, il a été théoriquement suggéré qu'il existe un risque pour les patients de développer une tolérance, une dépendance, une envie irrépressible et un sevrage lié à l'utilisation de l'eskétamine [344].

---

# **CONCLUSION**

---

La résistance pharmacologique représente un des défis cliniques les plus importants dans le traitement du TDM. Les patients résistants font partie des patients les plus sévères, avec les qualités de vie les plus altérées. Ce problème de résistance a un impact énorme sur le fonctionnement social et professionnel des individus et impose un lourd fardeau économique. Ainsi, les facteurs potentiels impliqués dans la résistance doivent être évalués et pris en considération chez les patients résistants. L'intégration du STP et de la pharmacogénétique peut être très utile dans la pratique clinique pour évaluer et gérer la résistance au traitement.

Le domaine de la pharmacorésistance est un domaine propice à l'investigation scientifique et est encore à son état préliminaire. Plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées : a) l'optimisation du dosage de l'antidépresseur, b) la substitution par un autre type d'antidépresseur avec un mode d'action différent, c) la combinaison de deux antidépresseurs et d) la potentialisation par un médicament non-antidépresseur. Ces stratégies doivent être adoptées selon les besoins individuels de chaque patient. La seule stratégie clairement étayée par la majorité des études scientifiques est la potentialisation de l'effet des antidépresseurs par les antipsychotiques de seconde génération ou par le lithium. Cependant, cette stratégie est limitée dans son ensemble par son profil de tolérance défavorable.

Récemment, un nouveau traitement, l'eskétagamine intranasale, a été approuvé par la FDA pour traiter le TDM résistant aux antidépresseurs. Ce médicament a montré une bonne efficacité clinique en association avec les antidépresseurs et un profil de tolérance généralement favorable. Compte tenu de son action rapide, il présente un intérêt particulier chez les patients présentant un risque suicidaire élevé. Des travaux supplémentaires sur l'eskétagamine intranasale sont nécessaires pour élucider davantage le potentiel d'abus et de dépendance, et pour clarifier la rentabilité dans les systèmes de santé décidant d'approuver son utilisation.

---

# RÉSUMÉS

---

## RÉSUMÉ

**Titre :** La résistance pharmacologique aux antidépresseurs dans le traitement du trouble dépressif majeur

**Rapporteur :** Pr. Samira SERRAGUI

**Auteur :** Youssef LIBIAD

**Mots clés :** antidépresseur ; trouble dépressif majeur ; pharmacorésistance.

Le trouble dépressif majeur (TDM) figure parmi les maladies les plus fréquentes dans le monde. Les antidépresseurs constituent le principal traitement du TDM. L'utilisation croissante de ces médicaments suscite de multiples préoccupations quant à leurs efficacités ainsi que leurs effets indésirables sur les patients. L'objectif général de ce travail de thèse consiste donc (i) à analyser, à partir des données des travaux de recherches, les traitements pharmacologiques couramment utilisés dans le cadre d'un TDM ; et (ii) de caractériser la résistance pharmacologique que développe certains patients aux traitements antidépresseurs tout en présentant certaines mesures de sa prise en charge. Les traitements antidépresseurs ont fait l'objet de plusieurs études afin de réévaluer leur efficacité. Dans ce contexte, une large étude clinique STAR\*D (*Sequence Treatment Alternatives to Relieve Depression*), a montré une efficacité limitée de ces médicaments : ~ 30 % des patients atteignent une rémission et que ~ 70 % ne se rétablissent pas après le premier traitement antidépresseur. Cette dernière catégorie de patients est, en effet, considérée comme étant résistante aux antidépresseurs. Plusieurs stratégies pharmacologiques sont envisagées pour faire face à cette problématique : l'optimisation de la dose de l'antidépresseur initial, la substitution par un autre antidépresseur avec un mode d'action différent, la combinaison de deux antidépresseurs ou la potentialisation par un médicament non-antidépresseur. Le présent travail fournit une meilleure compréhension de la résistance aux antidépresseurs lors d'un TDM et expose certaines stratégies thérapeutiques actuelles capables d'améliorer et de maintenir la rémission chez les patients atteints de cette maladie.

## ABSTRACT

**Title :** Pharmacological resistance to antidepressants in the treatment of major depressive disorder

**Rapporteur :** Pr. Samira SERRAGUI

**Author :** Youssef LIBIAD

**Keywords :** antidepressant; major depressive disorder; drug resistance.

Major depressive disorder (MDD) is one of the most common illnesses in the world. Antidepressants are the main treatment for MDD. Increasing the usage of these medications raises multiple concerns regarding their efficacy as well as their side effects on patients. The major objective of this thesis is therefore (i) to analyze, based on research data, the pharmacological treatments commonly used for MDD treatment; and (ii) to characterize the pharmacological resistance that some patients develop to antidepressant treatments while presenting some measures of its management. Antidepressant treatments have been the subject of several studies to reassess their effectiveness. In this context, a large clinical study STAR\*D (Sequence Treatment Alternatives to Relieve Depression), showed limited efficacy of these drugs: ~ 30% of patients achieve remission and ~ 70% do not recover completely after the first antidepressant treatment. This last category of patients is considered to be resistant to antidepressants. Several pharmacological strategies are considered to address this problem: dosage optimization of the initial antidepressant, substitution by another antidepressant with a different mode of action, combination of two antidepressants or potentiation by a non-antidepressant drug. The present work provides a better understanding of antidepressant resistance in MDD and outlines some current therapeutic strategies that could improve and maintain patients in remission.

## ملخص

العنوان : المقاومة الدوائية لمضادات الاكتئاب في علاج الاضطراب الاكتئابي

المشرف : الأستاذة سميرة السراغي

المؤلف : يوسف لبياض

الكلمات الرئيسية : مضاد للاكتئاب ; اضطراب اكتئابي ; مقاومة الأدوية.

تعتبر مضادات الاكتئاب العلاج الرئيسي للاضطراب الاكتئابي الذي يعد أحد أكثر الأمراض شيوعاً في العالم. تشير زيادة استخدام هذه الأدوية مخاوف متعددة بشأن فعاليتها وآثارها الجانبية على المرضى. الهدف الرئيسي من هذه الأطروحة هو (1) تحليل العلاجات الدوائية المستخدمة بشكل شائع لعلاج الاضطراب الاكتئابي، بناءً على بيانات الأبحاث العلمية ؛ و (2) وصف المقاومة الدوائية التي يطورها بعض المرضى للعلاجات المضادة للاكتئاب مع تقديم تدابير معينة لإدارتها. كانت ولا زالت العلاجات المضادة للاكتئاب موضوع العديد من الدراسات التي اهتمت بإعادة تقييم فعاليتها. في هذا السياق، أظهرت دراسة سريرية كبيرة (STAR\*D (Sequence Treatment Alternatives to Relieve Depression) فعالية محدودة لهذه الأدوية: ~ 30% من المرضى أظهروا نجاحاً بعد العلاج الأول بمضادات الاكتئاب في حين 70% لم يتعافوا تماماً وأظهروا مقاومة لهذه الأدوية. يتم النظر في العديد من الاستراتيجيات الدوائية لمعالجة هذه المشكلة: تحسين جرعة مضاد الاكتئاب الأولي، الاستعاضة عنه بمضاد اكتئاب آخر بآلية عمل مختلفة، الجمع بين اثنين من مضادات الاكتئاب أو التقوية بواسطة علاج غير مضاد للاكتئاب. يوفر هذا البحث فهماً أفضل لمقاومة مضادات الاكتئاب في الاضطرابات الاكتئابية ويحدد بعض الاستراتيجيات العلاجية الحالية التي يمكن أن تحسن وتحافظ على استقرار الحالة النفسية للمرضى.

---

# RÉFÉRENCES

---

- [1] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44]. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-1858. doi:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- [2] Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(5):334-385. doi:10.3109/15622975.2013.804195
- [3] López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des*. 2009;15(14):1563-1586. doi:10.2174/138161209788168001
- [4] Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) trial: a review. *Can J Psychiatry*. 2010;55(3):126-135. doi:10.1177/070674371005500303
- [5] Ruberto VL, Jha MK, Murrough JW. Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(6):116. Published 2020 Jun 4. doi:10.3390/ph13060116
- [6] Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an Evidence-Based, Operational Definition of Treatment-Resistant Depression: When Enough Is Enough. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(1):9-10. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2586
- [7] Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Cleare AJ. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(7):952-957. doi:10.4088/JCP.08m04728

- [8] Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtiar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv.* 2014;65(8):977-987. doi:10.1176/appi.ps.201300059
- [9] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- [10] Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *J Affect Disord.* (2013) 150:384–8. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.028
- [11] Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23:56–62 <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- [12] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979 Apr;134:382-9. doi: 10.1192/bjp.134.4.382. PMID: 444788.
- [13] Khan A, Brodhead AE, Kolts RL. Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg depression rating scale, the Hamilton depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials: a replication analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004 May;19(3):157-60. doi: 10.1097/00004850-200405000-00006.
- [14] Carmody TJ, Rush AJ, Bernstein I, et al. The Montgomery Asberg and the Hamilton ratings of depression: a comparison of measures. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006;16(8):601-611. doi:10.1016/j.euroneuro.2006.04.008
- [15] BECK AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- [16] Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement.* 1977;1(3):385-401. doi:10.1177/014662167700100306
- [17] Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 1991;52 Suppl:28-34.

- [18] Lecrubier Y. How do you define remission?. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2002;(415):7-11. doi:10.1034/j.1600-0447.106.s415.2.x
- [19] Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48(9):851-855. doi:10.1001/archpsyc.1991.01810330075011
- [20] Whiteford HA, Harris MG, McKeon G, et al. Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2013;43(8):1569-1585. doi:10.1017/S0033291712001717
- [21] Bauer M, Severus E, Köhler S, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. *World J Biol Psychiatry.* 2015;16(2):76-95. doi:10.3109/15622975.2014.1001786
- [22] Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003;289(23):3095-3105. doi:10.1001/jama.289.23.3095
- [23] Bromet E, Andrade LH, Hwang I, et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9:90. Published 2011 Jul 26. doi:10.1186/1741-7015-9-90
- [24] Asouab F, Agoub M, Kadri N, Moussaoui D, Rachidi S, Toufiq J. Prevalence des troubles mentaux dans la population générale marocaine (enquête nationale 2005). *Bull épidémiologique.* 2007; p. 38.
- [25] Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(4):336-346. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4602

- [26] Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [27] Angst J, Angst F, Stassen HH. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 2:57-116.
- [28] Ng CW, How CH, Ng YP. Depression in primary care: assessing suicide risk. *Singapore Med J*. 2017;58(2):72-77. doi:10.11622/smedj.2017006
- [29] Dold M, Bartova L, Fugger G, et al. Major Depression and the Degree of Suicidality: Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(6):539-549. doi:10.1093/ijnp/pyy009
- [30] Oneib B, Sabir M, Abda N, Ouanass A. Epidemiological study of the prevalence of depressive disorders in primary health care in Morocco. *J Neurosci Rural Pract*. 2015;6(4):477-480. doi:10.4103/0976-3147.169768
- [31] Dong M, Zeng LN, Lu L, et al. Prevalence of suicide attempt in individuals with major depressive disorder: a meta-analysis of observational surveys. *Psychol Med*. 2019;49(10):1691-1704. doi:10.1017/S0033291718002301
- [32] Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:369-388. doi:10.2147/PPA.S29716
- [33] Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 2007;12(4):331-359. doi:10.1038/sj.mp.4001949
- [34] Kaddurah-Daouk R, Yuan P, Boyle SH, et al. Cerebrospinal fluid metabolome in mood disorders-remission state has a unique metabolic profile. *Sci Rep*. 2012;2:667. doi:10.1038/srep00667
- [35] Sher L, Mann JJ, Traskman-Bendz L, et al. Lower cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed suicide attempters. *J Affect Disord*. 2006;90(1):83-89. doi:10.1016/j.jad.2005.10.002

- [36] Molchan SE, Lawlor BA, Hill JL, et al. CSF monoamine metabolites and somatostatin in Alzheimer's disease and major depression. *Biol Psychiatry*. 1991;29(11):1110-1118. doi:10.1016/0006-3223(91)90253-i
- [37] Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med*. 2011;73(2):114-126. doi:10.1097/PSY.0b013e31820ad12b
- [38] Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Oct;36(9):1427-9]. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(9):1275-1286. doi:10.1016/j.psyneuen.2010.04.001
- [39] Willner P. Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*. 2005;52(2):90-110. doi:10.1159/000087097
- [40] Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(10 Pt 1):2331-2371. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.12.007
- [41] Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017;27:101-111. doi:10.1016/j.ajp.2017.01.025
- [42] Watanabe R, Kakeda S, Watanabe K, et al. Relationship between the hippocampal shape abnormality and serum cortisol levels in first-episode and drug-naïve major depressive disorder patients. *Depress Anxiety*. 2017;34(5):401-409. doi:10.1002/da.22604
- [43] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34. doi:10.1038/nri.2015.5
- [44] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-457. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.033

- [45] Harrison NA, Brydon L, Walker C, Gray MA, Steptoe A, Critchley HD. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry*. 2009;66(5):407-414. doi:10.1016/j.biopsych.2009.03.015
- [46] Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft M, et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(8):812-820. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.1111
- [47] Lu MC, Guo HR, Lin MC, Livneh H, Lai NS, Tsai TY. Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study. *Sci Rep*. 2016;6:20647. Published 2016 Feb 9. doi:10.1038/srep20647
- [48] Myint AM, Schwarz MJ, Steinbusch HW, Leonard BE. Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):55-68. doi:10.1007/s11011-008-9114-5
- [49] de Oliveira RMW. Neuroplasticity. *J Chem Neuroanat*. 2020;108:101822. doi:10.1016/j.jchemneu.2020.101822
- [50] Sudheimer KD, O'Hara R, Spiegel D, et al. Cortisol, cytokines, and hippocampal volume interactions in the elderly. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:153. Published 2014 Jul 3. doi:10.3389/fnagi.2014.00153
- [51] Jeon SW, Kim YK. Neuroinflammation and cytokine abnormality in major depression: Cause or consequence in that illness?. *World J Psychiatry*. 2016;6(3):283-293. Published 2016 Sep 22. doi:10.5498/wjp.v6.i3.283
- [52] Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry*. 2020;25(3):530-543. doi:10.1038/s41380-019-0615-x

- [53] Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005;136(1-2):29-37. doi:10.1016/j.molbrainres.2004.12.020
- [54] Brunoni AR, Lopes M, Fregni F. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(8):1169-1180. doi:10.1017/S1461145708009309
- [55] Bocchio-Chiavetto L, Bagnardi V, Zanardini R, et al. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11(6):763-773. doi:10.3109/15622971003611319
- [56] Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry.* 2014;19(7):791-800. doi:10.1038/mp.2013.105
- [57] Monroe SM, Slavich GM, Gotlib IH. Life stress and family history for depression: the moderating role of past depressive episodes. *J Psychiatr Res.* 2014;49:90-95. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.11.005
- [58] Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000;157(10):1552-1562. doi:10.1176/appi.ajp.157.10.1552
- [59] Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. *Neuron.* 2014;81(3):484-503. doi:10.1016/j.neuron.2014.01.027
- [60] Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Ripke S, Wray NR, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2013;18(4):497-511. doi:10.1038/mp.2012.21

- [61] Hyman S. Mental health: depression needs large human-genetics studies. *Nature*. 2014;515(7526):189-191. doi:10.1038/515189a
- [62] Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet*. 2018;50(5):668-681. doi:10.1038/s41588-018-0090-3
- [63] Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 2019;22(3):343-352. doi:10.1038/s41593-018-0326-7
- [64] Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(12):1187-1192. doi:10.1001/archpsyc.60.12.1187
- [65] McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(5):497-502. doi:10.1001/archpsyc.60.5.497
- [66] Klengel T, Binder EB. Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene  $\times$  Environment Interactions. *Neuron*. 2015;86(6):1343-1357. doi:10.1016/j.neuron.2015.05.036
- [67] Klengel T, Mehta D, Anacker C, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci*. 2013;16(1):33-41. doi:10.1038/nn.3275
- [68] Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, et al. DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PLoS One*. 2011;6(8):e23881. doi:10.1371/journal.pone.0023881
- [69] Kang HJ, Kim JM, Lee JY, et al. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *J Affect Disord*. 2013;151(2):679-685. doi:10.1016/j.jad.2013.08.001

- [70] Keller S, Sarchiapone M, Zarrilli F, et al. Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke area of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):258-267. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.9
- [71] Hobara T, Uchida S, Otsuki K, et al. Altered gene expression of histone deacetylases in mood disorder patients. *J Psychiatr Res*. 2010;44(5):263-270. doi:10.1016/j.jpsychires.2009.08.015
- [72] Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2015;23(1):1-21. doi:10.1037/a0038550
- [73] Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122(5):509-522. doi:10.1176/ajp.122.5.509
- [74] "WHOC - ATC/DDD Index." [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N06A](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06A). Date de consultation : 8 août. 2021.
- [75] Zohar J, Stahl S, Moller HJ, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(12):2318-2325. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.08.019
- [76] Alvano SA, Zieher LM. An updated classification of antidepressants: A proposal to simplify treatment. *Pers Med Psychiatry*. 2020;19-20(100042):100042. doi:10.1016/j.pmip.2019.04.002
- [77] Mauri MC, Fiorentini A, Paletta S, Altamura AC. Pharmacokinetics of antidepressants in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(12):1069-1081. doi:10.1007/s40262-014-0187-5
- [78] Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, Schwab M, Nies AT. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(7):709-735. doi:10.1007/s40262-015-0267-1

- [79] Wyska E. Pharmacokinetic considerations for current state-of-the-art antidepressants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15(10):831-847. doi:10.1080/17425255.2019.1669560
- [80] Italiano D, Spina E, de Leon J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between antiepileptics and antidepressants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(11):1457-1489. doi:10.1517/17425255.2014.956081
- [81] Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 [published correction appears in *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1-02):e1]. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-02):9-62. doi:10.1055/s-0043-116492
- [82] Quaranta S, Dupouey J, Colle R, Verstuyft C. Pharmacogénétique des médicaments antidépresseurs : état des connaissances et des pratiques – recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Thérapie.* 2017;72(2):301-309. doi:10.1016/j.therap.2016.09.012
- [83] O'Brien FE, Dinan TG, Griffin BT, Cryan JF. Interactions between antidepressants and P-glycoprotein at the blood-brain barrier: clinical significance of in vitro and in vivo findings. *Br J Pharmacol.* 2012;165(2):289-312. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01557.x
- [84] Tardito D, Perez J, Tiraboschi E, Musazzi L, Racagni G, Popoli M. Signaling pathways regulating gene expression, neuroplasticity, and neurotrophic mechanisms in the action of antidepressants: a critical overview. *Pharmacol Rev.* 2006;58(1):115-134. doi:10.1124/pr.58.1.7
- [85] David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive [The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response]. *Encephale.* 2016;42(3):255-263. doi:10.1016/j.encep.2016.03.012

- [86] Blier P, El Mansari M. Serotonin and beyond: therapeutics for major depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013;368(1615):20120536. Published 2013 Feb 25. doi:10.1098/rstb.2012.0536
- [87] Racagni G, Popoli M. The pharmacological properties of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(3):117-131. doi:10.1097/YIC.0b013e3283311acd
- [88] Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: Antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 4:5-14.
- [89] Culpepper L. Escitalopram: A New SSRI for the Treatment of Depression in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2002;4(6):209-214. doi:10.4088/pcc.v04n0601
- [90] Bymaster FP, Zhang W, Carter PA, et al. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;160(4):353-361. doi:10.1007/s00213-001-0986-x
- [91] Blier P. Neurobiology of depression and mechanism of action of depression treatments. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(3):e319. doi:10.4088/JCP.13097tx3c
- [92] Dremencov E, El Mansari M, Blier P. Noradrenergic augmentation of escitalopram response by risperidone: electrophysiologic studies in the rat brain. *Biol Psychiatry.* 2007;61(5):671-678. doi:10.1016/j.biopsych.2006.05.015
- [93] Dremencov E, El Mansari M, Blier P. Effects of sustained serotonin reuptake inhibition on the firing of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34(3):223-229.
- [94] Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci.* 2014;11(3-4):37-42.
- [95] Costa R, Oliveira NG, Dinis-Oliveira RJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of bupropion: integrative overview of relevant clinical and forensic aspects. *Drug Metab Rev.* 2019;51(3):293-313. doi:10.1080/03602532.2019.1620763

- [96] Dell'Osso B, Palazzo MC, Oldani L, Altamura AC. The noradrenergic action in antidepressant treatments: pharmacological and clinical aspects. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(6):723-732. doi:10.1111/j.1755-5949.2010.00217.
- [97] Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev.* 2001;7(3):249-264. doi:10.1111/j.1527-3458.2001.tb00198.x
- [98] Gonda X, Sharma SR, Tarazi FI. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(1):81-89. doi:10.1080/17460441.2019.1546691
- [99] Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. A review of current evidence for vilazodone in major depressive disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2013;17(3):160-169. doi:10.3109/13651501.2013.794245
- [100] San L, Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry.* 2008;23(6):396-402. doi:10.1016/j.eurpsy.2008.04.002
- [101] Zupancic M, Guilleminault C. Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant. *CNS Drugs.* 2006;20(12):981-992. doi:10.2165/00023210-200620120-00003
- [102] Polter AM, Li X. 5-HT<sub>1A</sub> receptor-regulated signal transduction pathways in brain. *Cell Signal.* 2010;22(10):1406-1412. doi:10.1016/j.cellsig.2010.03.019
- [103] Duman CH, Schlesinger L, Kodama M, Russell DS, Duman RS. A role for MAP kinase signaling in behavioral models of depression and antidepressant treatment. *Biol Psychiatry.* 2007;61(5):661-670. doi:10.1016/j.biopsych.2006.05.047
- [104] Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):88-109. doi:10.1038/sj.npp.1301574
- [105] Grønli J, Bramham C, Murison R, et al. Chronic mild stress inhibits BDNF protein expression and CREB activation in the dentate gyrus but not in the hippocampus proper. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;85(4):842-849. doi:10.1016/j.pbb.2006.11.021

- [106] Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci*. 1996;16(7):2365-2372. doi:10.1523/JNEUROSCI.16-07-02365.1996
- [107] Warner-Schmidt JL, Duman RS. Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*. 2006;16(3):239-249. doi:10.1002/hipo.20156
- [108] Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;59(12):1116-1127. doi:10.1016/j.biopsych.2006.02.013
- [109] Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain*. 2017;10(1):28. Published 2017 Jun 24. doi:10.1186/s13041-017-0306-y
- [110] Ballesteros J, Callado LF. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *J Affect Disord*. 2004;79(1-3):137-147. doi:10.1016/S0165-0327(02)00404-4
- [111] Liu Y, Zhou X, Zhu D, et al. Is pindolol augmentation effective in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. 2015;30(3):132-142. doi:10.1002/hup.2465
- [112] Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Vilazodone for the Treatment of Depression: An Update. *Chonnam Med J*. 2016;52(2):91-100. doi:10.4068/cmj.2016.52.2.91
- [113] Pierz KA, Thase ME. A review of vilazodone, serotonin, and major depressive disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16(1):PCC.13r01554. doi:10.4088/PCC.13r01554
- [114] Gandotra K, Chen P, Jaskiw GE, Konicki PE, Strohl KP. Effective Treatment of Insomnia With Mirtazapine Attenuates Concomitant Suicidal Ideation. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(5):901-902. Published 2018 May 15. doi:10.5664/jcsm.7142
- [115] DeLucia V, Kelsberg G, Safranek S. Which SSRIs most effectively treat depression in adolescents?. *J Fam Pract*. 2016;65(9):632-634.

- [116] Niederhoffer N, Etienne-Selloum N, Faure S. Les différentes familles d'antidépresseurs. *Actual Pharm.* 2016;55(561):1-10. doi:10.1016/j.actpha.2016.09.018
- [117] Martin-Tuite P, Shindel AW. Management Options for Premature Ejaculation and Delayed Ejaculation in Men. *Sex Med Rev.* 2020;8(3):473-485. doi:10.1016/j.sxmr.2019.09.002
- [118] Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, Egualé T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ.* 2017;356:j603. Published 2017 Feb 21. doi:10.1136/bmj.j603
- [119] Friedrich ME, Akimova E, Huf W, et al. Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment: Results of AMSP, a Drug Surveillance Program. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(4):pyv126. Published 2016 Apr 20. doi:10.1093/ijnp/pyv126
- [120] Dunner DL. Combining antidepressants. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2014;26(6):363-364. doi:10.11919/j.issn.1002-0829.214177
- [121] Susser LC, Sansone SA, Hermann AD. Selective serotonin reuptake inhibitors for depression in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):722-730. doi:10.1016/j.ajog.2016.07.011
- [122] Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD011091. Published 2015 Aug 23. doi:10.1002/14651858.CD011091.pub2
- [123] Thomas SJ, Shin M, McInnis MG, Bostwick JR. Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment-resistant depression. *Pharmacotherapy.* 2015;35(4):433-449. doi:10.1002/phar.1576
- [124] Brown C, Taniguchi G, Yip K. The monoamine oxidase inhibitor-tyramine interaction. *J Clin Pharmacol.* 1989;29(6):529-532. doi:10.1002/j.1552-4604.1989.tb03376.x

- [125] Khawam EA, Laurencic G, Malone DA Jr. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(4):351-361. doi:10.3949/ccjm.73.4.351
- [126] Oliva V, Lippi M, Paci R, et al. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;109:110266. doi:10.1016/j.pnpbp.2021.110266
- [127] Anderson HD, Pace WD, Libby AM, West DR, Valuck RJ. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study. *Clin Ther*. 2012;34(1):113-123. doi:10.1016/j.clinthera.2011.11.024
- [128] Telang S, Walton C, Olten B, Bloch MH. Meta-analysis: Second generation antidepressants and headache. *J Affect Disord*. 2018;236:60-68. doi:10.1016/j.jad.2018.04.047
- [129] Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs*. 2005;65(7):927-947. doi:10.2165/00003495-200565070-00003
- [130] Clayton AH, Croft HA, Handiwala L. Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications. *Postgrad Med*. 2014;126(2):91-99. doi:10.3810/pgm.2014.03.2744
- [131] Hawthorne JM, Caley CF. Extrapyramidal Reactions Associated with Serotonergic Antidepressants. *Ann Pharmacother*. 2015;49(10):1136-1152. doi:10.1177/1060028015594812
- [132] Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, Brenner R. Extrapyramidal symptoms associated with antidepressants--a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Ann Clin Psychiatry*. 2010;22(3):148-156.

- [133] Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome [published correction appears in *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2437] [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1714]. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1112-1120. doi:10.1056/NEJMra041867
- [134] Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(3):277-285. doi:10.1081/clt-120037428
- [135] Arterburn D, Sofer T, Boudreau DM, et al. Long-Term Weight Change after Initiating Second-Generation Antidepressants. *J Clin Med*. 2016;5(4):48. Published 2016 Apr 13. doi:10.3390/jcm5040048
- [136] Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am J Psychiatry*. 2014;171(4):404-415. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13050709
- [137] Pacher P, Ungvari Z, Nanasi PP, Furst S, Kecskemeti V. Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any?. *Curr Med Chem*. 1999;6(6):469-480.
- [138] Fernandez A, Bang SE, Srivathsan K, Vieweg WV. Cardiovascular side effects of newer antidepressants. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007;7(3):305-309.
- [139] Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):e441-e449. doi:10.4088/JCP.13r08672
- [140] Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: are patients taking their medications?. *Innov Clin Neurosci*. 2012;9(5-6):41-46.
- [141] Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther*. 2003;25(8):2289-2304. doi:10.1016/s0149-2918(03)80220-5
- [142] Hunot VM, Horne R, Leese MN, Churchill RC. A cohort study of adherence to antidepressants in primary care: the influence of antidepressant concerns and treatment

preferences. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(2):91-99. doi:10.4088/pcc.v09n0202

[143] American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington (VA): American Psychiatric Association (APA); 2010 Oct. 152 p. [1170 references]

[144] National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition). Leicester (UK): British Psychological Society; 2010.

[145] Haute Autorité de Santé. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.

[146] Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments [published correction appears in *Can J Psychiatry*. 2017 May;62(5):356]. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-560. doi:10.1177/0706743716659417

[147] Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry*. 2010;71 Suppl E1:e04. doi:10.4088/JCP.9058se1c.04gry

[148] Fritze J, Möller HJ. Design of clinical trials of antidepressants: should a placebo control arm be included?. *CNS Drugs*. 2001;15(10):755-764. doi:10.2165/00023210-200115100-00002

[149] Penn E, Tracy DK. The drugs don't work? antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2012;2(5):179-188. doi:10.1177/2045125312445469

[150] Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(4):851-864. doi:10.1038/npp.2011.306

- [151] Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord.* 2000;58(1):19-36. doi:10.1016/s0165-0327(99)00092-0
- [152] Montgomery SA. A meta-analysis of the efficacy and tolerability of paroxetine versus tricyclic antidepressants in the treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001;16(3):169-178. doi:10.1097/00004850-200105000-00006
- [153] MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326(7397):1014. doi:10.1136/bmj.326.7397.1014
- [154] Henkel V, Mergl R, Allgaier AK, Kohlen R, Möller HJ, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res.* 2006;141(1):89-101. doi:10.1016/j.psychres.2005.07.012
- [155] Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155(11):772-785. doi:10.7326/0003-4819-155-11-201112060-00009
- [156] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10128):1357-1366. doi:10.1016/S0140-6736(17)32802-7
- [157] McCormack J, Korownyk C. Effectiveness of antidepressants. *BMJ.* 2018;360:k1073. Published 2018 Mar 9. doi:10.1136/bmj.k1073
- [158] Boesen K, Paludan-Müller AS, Munkholm K. Network meta-analysis of antidepressants. *Lancet.* 2018;392(10152):1011. doi:10.1016/S0140-6736(18)31783-5

- [159] Munkholm K, Paludan-Müller AS, Boesen K. Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(6):e024886. Published 2019 Jun 27. doi:10.1136/bmjopen-2018-024886
- [160] Andrade C. Relative Efficacy and Acceptability of Antidepressant Drugs in Adults With Major Depressive Disorder: Commentary on a Network Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(2):18f12254. doi:10.4088/JCP.18f12254
- [161] Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design. *Control Clin Trials*. 2004;25(1):119-142. doi:10.1016/s0197-2456(03)00112-0
- [162] Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):28-40. doi:10.1176/appi.ajp.163.1.28
- [163] Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M. The STAR\*D study: treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(1):57-66. doi:10.3949/ccjm.75.1.57
- [164] Pigott HE, Leventhal AM, Alter GS, Boren JJ. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychother Psychosom*. 2010;79(5):267-279. doi:10.1159/000318293
- [165] Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR\*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007;9(6):449-459. doi:10.1007/s11920-007-0061-3
- [166] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-1917. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1905

- [167] Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2017;21(1):13-23. doi:10.1080/13651501.2016.1248852
- [168] Fava GA. May antidepressant drugs worsen the conditions they are supposed to treat? The clinical foundations of the oppositional model of tolerance. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020;10:2045125320970325. Published 2020 Nov 2. doi:10.1177/2045125320970325
- [169] Brown S, Rittenbach K, Cheung S, McKean G, MacMaster FP, Clement F. Current and Common Definitions of Treatment-Resistant Depression: Findings from a Systematic Review and Qualitative Interviews. *Can J Psychiatry.* 2019;64(6):380-387. doi:10.1177/0706743719828965
- [170] Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007;17(11):696-707. doi:10.1016/j.euroneuro.2007.03.009
- [171] Fava M, Rush AJ. Current status of augmentation and combination treatments for major depressive disorder: a literature review and a proposal for a novel approach to improve practice. *Psychother Psychosom.* 2006;75(3):139-153. doi:10.1159/000091771
- [172] Schosser A, Serretti A, Souery D, et al. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)--where have we gone so far: review of clinical and genetic findings. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(7):453-468. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.02.006
- [173] Taylor D, Barnes T, Young A. *The maudslay prescribing guidelines in psychiatry* 13th edn. Wiley Blackwell; 2018.
- [174] McAllister-Williams RH, Christmas DMB, Cleare AJ, et al. Multiple-therapy-resistant major depressive disorder: a clinically important concept. *Br J Psychiatry.* 2018;212(5):274-278. doi:10.1192/bjp.2017.33

- [175] Haddad PM, Talbot PS, Anderson IM, McAllister-Williams RH. Managing inadequate antidepressant response in depressive illness. *Br Med Bull.* 2015;115(1):183-201. doi:10.1093/bmb/ldv034
- [176] Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry.* 2007;52(1):46-54. doi:10.1177/070674370705200108
- [177] McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P, et al. Reconceptualising treatment-resistant depression as difficult-to-treat depression. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(1):14-15. doi:10.1016/S2215-0366(20)30516-2
- [178] Rush AJ, Aaronson ST, Demyttenaere K. Difficult-to-treat depression: A clinical and research roadmap for when remission is elusive. *Aust N Z J Psychiatry.* 2019;53(2):109-118. doi:10.1177/0004867418808585
- [179] McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P, et al. The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement. *J Affect Disord.* 2020;267:264-282. doi:10.1016/j.jad.2020.02.023
- [180] Knoth RL, Bolge SC, Kim E, Tran QV. Effect of inadequate response to treatment in patients with depression. *Am J Manag Care.* 2010;16(8):e188-e196.
- [181] Olchanski N, McInnis Myers M, Halseth M, et al. The economic burden of treatment-resistant depression. *Clin Ther.* 2013;35(4):512-522. doi:10.1016/j.clinthera.2012.09.001
- [182] Perlman K, Benrimoh D, Israel S, et al. A systematic meta-review of predictors of antidepressant treatment outcome in major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2019;243:503-515. doi:10.1016/j.jad.2018.09.067
- [183] Guilloux JP, David DJ, Samuels BA, David I, Gardier AM, Guiar BP. Non-response to initial antidepressant therapy. In: *Psychology - Selected Papers.* InTech; 2012.
- [184] Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-

controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(12):1660-1668. doi:10.4088/JCP.10r06531

[185] Kornstein SG, Schneider RK. Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 16:18-25.

[186] Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, et al. Selecting among second-step antidepressant medication monotherapies: predictive value of clinical, demographic, or first-step treatment features. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(8):870-880. doi:10.1001/archpsyc.65.8.870

[187] Kautzky A, Dold M, Bartova L, et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(1):78-88. doi:10.1111/acps.12959

[188] Rybak YE, Lai KSP, Ramasubbu R, et al. Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment. *Depress Anxiety*. 2021;38(4):456-467. doi:10.1002/da.23135

[189] De Carlo V, Calati R, Serretti A. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2016;240:421-430. doi:10.1016/j.psychres.2016.04.034

[190] Harkness KL, Theriault JE, Stewart JG, Bagby RM. Acute and chronic stress exposure predicts 1-year recurrence in adult outpatients with residual depression symptoms following response to treatment. *Depress Anxiety*. 2014;31(1):1-8. doi:10.1002/da.22177

[191] Gaynes B. Assessing the risk factors for difficult-to-treat depression and treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2016;77 Suppl 1:4-8. doi:10.4088/JCP.14077su1c.01

[192] Balestri M, Calati R, Souery D, et al. Socio-demographic and clinical predictors of treatment resistant depression: A prospective European multicenter study. *J Affect Disord*. 2016;189:224-232. doi:10.1016/j.jad.2015.09.033

- [193] Dudek D, Rybakowski JK, Siwek M, et al. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *J Affect Disord.* 2010;126(1-2):268-271. doi:10.1016/j.jad.2010.03.001
- [194] Bennabi D, Aouizerate B, El-Hage W, et al. Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord.* 2015;171:137-141. doi:10.1016/j.jad.2014.09.020
- [195] Gaynes BN. Identifying difficult-to-treat depression: differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *J Clin Psychiatry.* 2009;70 Suppl 6:10-15. doi:10.4088/JCP.8133su1c.02
- [196] Angstman KB, Seshadri A, Marcelin A, Gonzalez CA, Garrison GM, Allen JS. Personality Disorders in Primary Care: Impact on Depression Outcomes Within Collaborative Care. *J Prim Care Community Health.* 2017;8(4):233-238. doi:10.1177/2150131917714929
- [197] Newton-Howes G, Tyrer P, Johnson T. Personality disorder and the outcome of depression: meta-analysis of published studies. *Br J Psychiatry.* 2006;188:13-20. doi:10.1192/bjp.188.1.13
- [198] Iosifescu DV, Nierenberg AA, Alpert JE, et al. The impact of medical comorbidity on acute treatment in major depressive disorder. *Am J Psychiatry.* 2003;160(12):2122-2127. doi:10.1176/appi.ajp.160.12.2122
- [199] Iosifescu DV, Clementi-Craven N, Fraguas R, et al. Cardiovascular risk factors may moderate pharmacological treatment effects in major depressive disorder. *Psychosom Med.* 2005;67(5):703-706. doi:10.1097/01.psy.0000170338.75346.d0
- [200] Fugger G, Dold M, Bartova L, et al. Comorbid thyroid disease in patients with major depressive disorder - results from the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;28(6):752-760. doi:10.1016/j.euroneuro.2018.03.011

- [201] Amital D, Fostick L, Silberman A, Beckman M, Spivak B. Serious life events among resistant and non-resistant MDD patients. *J Affect Disord.* 2008;110(3):260-264. doi:10.1016/j.jad.2008.01.006
- [202] Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis [published correction appears in *Am J Psychiatry.* 2012 Apr;169(4):439]. *Am J Psychiatry.* 2012;169(2):141-151. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11020335
- [203] Williams LM, Debattista C, Duchemin AM, Schatzberg AF, Nemeroff CB. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Transl Psychiatry.* 2016;6(5):e799. Published 2016 May 3. doi:10.1038/tp.2016.61
- [204] Kudlow PA, McIntyre RS, Lam RW. Early switching strategies in antidepressant non-responders: current evidence and future research directions. *CNS Drugs.* 2014;28(7):601-609. doi:10.1007/s40263-014-0171-5
- [205] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-497. doi:10.1056/NEJMra050100
- [206] Semahegn A, Torpey K, Manu A, Assefa N, Tesfaye G, Ankomah A. Psychotropic medication non-adherence and its associated factors among patients with major psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2020;9(1):17. Published 2020 Jan 16. doi:10.1186/s13643-020-1274-3
- [207] Sheehan DV, Keene MS, Eaddy M, Krulewicz S, Kraus JE, Carpenter DJ. Differences in medication adherence and healthcare resource utilization patterns: older versus newer antidepressant agents in patients with depression and/or anxiety disorders. *CNS Drugs.* 2008;22(11):963-973. doi:10.2165/00023210-200822110-00005
- [208] Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105(3):164-172. doi:10.1034/j.1600-0447.2002.1r084.x

- [209] Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W, et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 22:30-33.
- [210] Hansen HV, Kessing LV. Adherence to antidepressant treatment. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(1):57-62. doi:10.1586/14737175.7.1.57
- [211] Bulloch AG, Patten SB. Non-adherence with psychotropic medications in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2010;45(1):47-56. doi:10.1007/s00127-009-0041-5
- [212] De Las Cuevas C, de Leon J. Reviving Research on Medication Attitudes for Improving Pharmacotherapy: Focusing on Adherence. *Psychother Psychosom*. 2017;86(2):73-79. doi:10.1159/000450830
- [213] Hung CI. Factors predicting adherence to antidepressant treatment. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(5):344-349. doi:10.1097/YCO.0000000000000086
- [214] Keers R, Aitchison KJ. Pharmacogenetics of antidepressant response. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(1):101-125. doi:10.1586/ern.10.186
- [215] Brøsen K. Some aspects of genetic polymorphism in the biotransformation of antidepressants. *Therapie*. 2004;59(1):5-12. doi:10.2515/therapie:2004003
- [216] D'Empaire I, Guico-Pabia CJ, Preskorn SH. Antidepressant treatment and altered CYP2D6 activity: are pharmacokinetic variations clinically relevant?. *J Psychiatr Pract*. 2011;17(5):330-339. doi:10.1097/01.pra.0000405363.95881.01
- [217] Ereshefsky L, Jhee S, Grothe D. Antidepressant drug-drug interaction profile update. *Drugs R D*. 2005;6(6):323-336. doi:10.2165/00126839-200506060-00002
- [218] Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(5):721-746. doi:10.1517/17425255.2014.885504

- [219] Horstmann S, Binder EB. Pharmacogenomics of antidepressant drugs. *Pharmacol Ther.* 2009;124(1):57-73. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.06.007
- [220] Kato M, Fukuda T, Serretti A, et al. ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(2):398-404. doi:10.1016/j.pnpbp.2007.09.003
- [221] Singh AB, Bousman CA, Ng CH, Byron K, Berk M. ABCB1 polymorphism predicts escitalopram dose needed for remission in major depression. *Transl Psychiatry.* 2012;2(11):e198. Published 2012 Nov 27. doi:10.1038/tp.2012.115
- [222] Lin KM, Chiu YF, Tsai IJ, et al. ABCB1 gene polymorphisms are associated with the severity of major depressive disorder and its response to escitalopram treatment. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(4):163-170. doi:10.1097/FPC.0b013e32833db216
- [223] Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, et al. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron.* 2008;57(2):203-209. doi:10.1016/j.neuron.2007.11.017
- [224] Breitenstein B, Brückl TM, Ising M, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Czamara D. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2015;168B(4):274-283. doi:10.1002/ajmg.b.32309
- [225] Ray A, Tennakoon L, Keller J, et al. ABCB1 (MDR1) predicts remission on P-gp substrates in chronic depression. *Pharmacogenomics J.* 2015;15(4):332-339. doi:10.1038/tpj.2014.72
- [226] Perlis RH, Fijal B, Dharia S, Heinloth AN, Houston JP. Failure to replicate genetic associations with antidepressant treatment response in duloxetine-treated patients. *Biol Psychiatry.* 2010;67(11):1110-1113. doi:10.1016/j.biopsych.2009.12.010

- [227] Schatzberg AF, DeBattista C, Lazzeroni LC, Etkin A, Murphy GM Jr, Williams LM. ABCB1 Genetic Effects on Antidepressant Outcomes: A Report From the iSPOT-D Trial. *Am J Psychiatry*. 2015;172(8):751-759. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14050680
- [228] Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug-Drug Interaction Studies. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(6):699-714. doi:10.1007/s40262-020-00867-1
- [229] Newberg AB, Amsterdam JD, Wintering N, Shults J. Low brain serotonin transporter binding in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2012;202(2):161-167. doi:10.1016/j.psychres.2011.12.015
- [230] Selvaraj S, Murthy NV, Bhagwagar Z, et al. Diminished brain 5-HT transporter binding in major depression: a positron emission tomography study with [11C]DASB. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;213(2-3):555-562. doi:10.1007/s00213-009-1660-y
- [231] Gryglewski G, Lanzenberger R, Kranz GS, Cumming P. Meta-analysis of molecular imaging of serotonin transporters in major depression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(7):1096-1103. doi:10.1038/jcbfm.2014.82
- [232] Yeh YW, Ho PS, Kuo SC, et al. Disproportionate Reduction of Serotonin Transporter May Predict the Response and Adherence to Antidepressants in Patients with Major Depressive Disorder: A Positron Emission Tomography Study with 4-[18F]-ADAM. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(7):pyu120. Published 2015 Jan 7. doi:10.1093/ijnp/pyu120
- [233] Levinstein MR, Samuels BA. Mechanisms underlying the antidepressant response and treatment resistance. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:208. Published 2014 Jun 27. doi:10.3389/fnbeh.2014.00208
- [234] Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-389. doi:10.1126/science.1083968

- [235] El-Mallakh RS, Ali Z. Therapeutic implications of the serotonin transporter gene in depression. *Biomarkers in Neuropsychiatry*. 2019;1(100004):100004. doi:10.1016/j.bionps.2019.100004
- [236] Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2007;12(3):247-257. doi:10.1038/sj.mp.4001926
- [237] Taylor MJ, Sen S, Bhagwagar Z. Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biol Psychiatry*. 2010;68(6):536-543. doi:10.1016/j.biopsych.2010.04.034
- [238] Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(4):239-258. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.10.003
- [239] Drago A, Ronchi DD, Serretti A. 5-HT1A gene variants and psychiatric disorders: a review of current literature and selection of SNPs for future studies. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(5):701-721. doi:10.1017/S1461145707008218
- [240] McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet*. 2006;78(5):804-814. doi:10.1086/503820
- [241] Lin JY, Jiang MY, Kan ZM, Chu Y. Influence of 5-HTR2A genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014;168:430-438. doi:10.1016/j.jad.2014.06.012
- [242] Qesseveur G, Petit AC, Nguyen HT, et al. Genetic dysfunction of serotonin 2A receptor hampers response to antidepressant drugs: A translational approach. *Neuropharmacology*. 2016;105:142-153. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.12.022

- [243] El-Hage W, Vourc'h P, Gaillard P, et al. The BDNF Val(66)Met polymorphism is associated with escitalopram response in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232(3):575-581. doi:10.1007/s00213-014-3694-z
- [244] Taylor WD, McQuoid DR, Ashley-Koch A, et al. BDNF Val66Met genotype and 6-month remission rates in late-life depression. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(2):146-154. doi:10.1038/tpj.2010.12
- [245] Yan T, Wang L, Kuang W, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism association with antidepressant efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac Psychiatry*. 2014;6(3):241-251. doi:10.1111/appy.12148
- [246] Zou YF, Ye DQ, Feng XL, Su H, Pan FM, Liao FF. Meta-analysis of BDNF Val66Met polymorphism association with treatment response in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(8):535-544. doi:10.1016/j.euroneuro.2009.12.005
- [247] Kocabas NA, Antonijevic I, Faghel C, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms: influence on treatment response phenotypes of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(1):1-10. doi:10.1097/yic.0b013e32833d18f8
- [248] Colle R, Gressier F, Verstuyft C, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and 6-month antidepressant remission in depressed Caucasian patients. *J Affect Disord*. 2015;175:233-240. doi:10.1016/j.jad.2015.01.013
- [249] Halaris A, Sohl E, Whitham EA. Treatment-Resistant Depression Revisited: A Glimmer of Hope. *J Pers Med*. 2021;11(2):155. Published 2021 Feb 23. doi:10.3390/jpm11020155
- [250] Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet*. 2004;36(12):1319-1325. doi:10.1038/ng1479

- [251] Lekman M, Laje G, Charney D, et al. The FKBP5-gene in depression and treatment response--an association study in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) Cohort. *Biol Psychiatry*. 2008;63(12):1103-1110. doi:10.1016/j.biopsych.2007.10.026
- [252] Fischer S, Macare C, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning as predictor of antidepressant response-Meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:200-211. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.10.012
- [253] Bauer ME, Papadopoulos A, Poon L, et al. Altered glucocorticoid immunoregulation in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(1):49-65. doi:10.1016/s0306-4530(02)00009-4
- [254] Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, et al. Interleukin-1 $\beta$ : a new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(4):939-949. doi:10.1038/npp.2011.277
- [255] Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013;246:199-229. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.04.060
- [256] Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(10):1532-1543. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.06.007
- [257] Cattaneo A, Ferrari C, Uher R, et al. Absolute Measurements of Macrophage Migration Inhibitory Factor and Interleukin-1 $\beta$  mRNA Levels Accurately Predict Treatment Response in Depressed Patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(10):pyw045. Published 2016 Sep 30. doi:10.1093/ijnp/pyw045
- [258] Chamberlain SR, Cavanagh J, de Boer P, et al. Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. *Br J Psychiatry*. 2019;214(1):11-19. doi:10.1192/bjp.2018.66

- [259] Kim YK, Na KS. Role of glutamate receptors and glial cells in the pathophysiology of treatment-resistant depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;70:117-126. doi:10.1016/j.pnpbp.2016.03.009
- [260] Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. 2019;102(1):75-90. doi:10.1016/j.neuron.2019.03.013
- [261] Arnone D, Mumuni AN, Jauhar S, Condon B, Cavanagh J. Indirect evidence of selective glial involvement in glutamate-based mechanisms of mood regulation in depression: meta-analysis of absolute prefrontal neuro-metabolic concentrations. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(8):1109-1117. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.04.016
- [262] Li CT, Yang KC, Lin WC. Glutamatergic Dysfunction and Glutamatergic Compounds for Major Psychiatric Disorders: Evidence From Clinical Neuroimaging Studies. *Front Psychiatry*. 2019;9:767. Published 2019 Jan 24. doi:10.3389/fpsy.2018.00767
- [263] Price RB, Shungu DC, Mao X, et al. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):792-800. doi:10.1016/j.biopsych.2008.10.025
- [264] Sanacora G, Rothman DL, Mason G, Krystal JH. Clinical studies implementing glutamate neurotransmission in mood disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1003:292-308. doi:10.1196/annals.1300.018
- [265] Price RB, Shungu DC, Mao X, et al. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):792-800. doi:10.1016/j.biopsych.2008.10.025
- [266] Fagiolini A, Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression?. *Biol Psychiatry*. 2003;53(8):640-648. doi:10.1016/s0006-3223(02)01670-0

- [267] Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 [published correction appears in *Pharmacopsychiatry*. 2018 Jan;51(1-02):e1]. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62. doi:10.1055/s-0043-116492
- [268] Hicks JK, Bishop JR, Gammal RS, et al. A Call for Clear and Consistent Communications Regarding the Role of Pharmacogenetics in Antidepressant Pharmacotherapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):50-52. doi:10.1002/cpt.1661
- [269] Meyer JH. Imaging the serotonin transporter during major depressive disorder and antidepressant treatment. *J Psychiatry Neurosci*. 2007;32(2):86-102.
- [270] Gründer G, Hiemke C, Paulzen M, Veselinovic T, Vernaleken I. Therapeutic plasma concentrations of antidepressants and antipsychotics: lessons from PET imaging. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(6):236-248. doi:10.1055/s-0031-1286282
- [271] Fiaturi N, Greenblatt DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antidepressants. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:115-133. doi:10.1007/164\_2018\_161
- [272] Ulrich S, Läuter J. Comprehensive survey of the relationship between serum concentration and therapeutic effect of amitriptyline in depression. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(11):853-876. doi:10.2165/00003088-200241110-00004
- [273] Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP, Rudaz S, Veuthey JL, Bertschy G. Time course of clinical response to venlafaxine: relevance of plasma level and chirality. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;59(12):883-891. doi:10.1007/s00228-003-0710-3
- [274] Shams ME, Arneth B, Hiemke C, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(5):493-502. doi:10.1111/j.1365-2710.2006.00763.x
- [275] Mannheimer B, Haslemo T, Lindh JD, Eliasson E, Molden E. Risperidone and Venlafaxine Metabolic Ratios Strongly Predict a CYP2D6 Poor Metabolizing Genotype. *Ther Drug Monit*. 2016;38(1):127-134. doi:10.1097/FTD.0000000000000251

- [276] Reis M, Aberg-Wistedt A, Agren H, Akerblad AC, Bengtsson F. Compliance with SSRI medication during 6 months of treatment for major depression: an evaluation by determination of repeated serum drug concentrations. *J Affect Disord.* 2004;82(3):443-446. doi:10.1016/j.jad.2004.02.003
- [277] Ostad Haji E, Tadic A, Wagner S, et al. Early improvement and serum concentrations of citalopram to predict antidepressant drug response of patients with major depression. *Pharmacopsychiatry.* 2013;46(7):261-266. doi:10.1055/s-0033-1354370
- [278] Benitez J, Jablonski MR, Allen JD, Winner JG. The clinical validity and utility of combinatorial pharmacogenomics: Enhancing patient outcomes. *Appl Transl Genom.* 2015;5:47-49. Published 2015 Mar 24. doi:10.1016/j.atg.2015.03.001
- [279] Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* 2004;9(5):442-473. doi:10.1038/sj.mp.4001494
- [280] Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev.* 2006;58(3):521-590. doi:10.1124/pr.58.3.6
- [281] Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(2):234-242. doi:10.1038/sj.clpt.6100406
- [282] Matthaie J, Brockmüller J, Tzvetkov MV, et al. Heritability of metoprolol and torsemide pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(6):611-621. doi:10.1002/cpt.258
- [283] Breitenstein B, Scheuer S, Brückl TM, et al. Association of ABCB1 gene variants, plasma antidepressant concentration, and treatment response: Results from a randomized clinical study. *J Psychiatr Res.* 2016;73:86-95. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.11.010
- [284] Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):37-44. doi:10.1002/cpt.597

- [285] Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(2):127-134. doi:10.1002/cpt.147
- [286] Davies P, Ijaz S, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):CD010557. Published 2019 Dec 17. doi:10.1002/14651858.CD010557.pub2
- [287] Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;255(6):387-400. doi:10.1007/s00406-005-0579-5
- [288] Kennedy N, McDonough M. Pharmacological management of treatment resistant depression: a clinical review. *Ir J Psychol Med.* 2003;20(1):18-23. doi:10.1017/S0790966700007473
- [289] Sørensen A, Ruhé HG, Munkholm K. The relationship between dose and serotonin transporter occupancy of antidepressants—a systematic review [published online ahead of print, 2021 Sep 21]. *Mol Psychiatry.* 2021;10.1038/s41380-021-01285-w. doi:10.1038/s41380-021-01285-w
- [290] Ruhé HG, Booij J, v Weert HC, et al. Evidence why paroxetine dose escalation is not effective in major depressive disorder: a randomized controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy [published correction appears in *Neuropsychopharmacology.* 2009 Mar;34(4):1088]. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34(4):999-1010. doi:10.1038/npp.2008.148
- [291] Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [<sup>11</sup>C]DASB positron emission tomography study. *Am J Psychiatry.* 2004;161(5):826-835. doi:10.1176/appi.ajp.161.5.826
- [292] Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, Leucht S, Egger M, Salanti G. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a

systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(7):601-609. doi:10.1016/S2215-0366(19)30217-2

[293] Terao T, Ishii N, Hirakawa H, Aoshima E. Is the bell-shaped dose-response curve of the selective serotonin reuptake inhibitor due to 5-HT<sub>1A</sub> auto-receptors? [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. *Med Hypotheses*. 2020;140:109681. doi:10.1016/j.mehy.2020.109681

[294] Dold M, Bartova L, Rupprecht R, Kasper S. Dose Escalation of Antidepressants in Unipolar Depression: A Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized Controlled Trials. *Psychother Psychosom*. 2017;86(5):283-291. doi:10.1159/000477770

[295] Saragoussi D, Chollet J, Bineau S, Chalem Y, Milea D. Antidepressant switching patterns in the treatment of major depressive disorder: a General Practice Research Database (GPRD) Study. *Int J Clin Pract*. 2012;66(11):1079-1087. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.03015.x

[296] Romera I, Pérez V, Menchón JM, et al. Early switch strategy in patients with major depressive disorder: a double-blind, randomized study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):479-486. doi:10.1097/JCP.0b013e31825d9958

[297] Souery D, Serretti A, Calati R, et al. Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: effect of continuation or switching strategies: a randomized open study. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(5):364-375. doi:10.3109/15622975.2011.590225

[298] Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(3):174-179. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01458.x

[299] Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*. 2008;63(7):699-704. doi:10.1016/j.biopsych.2007.08.010

- [300] Brignone M, Diamand F, Painchault C, Takyar S. Efficacy and tolerability of switching therapy to vortioxetine versus other antidepressants in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):351-366. doi:10.1185/03007995.2015.1128404
- [301] Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr.* 2016;39(3):76-83. doi:10.18773/austprescr.2016.039
- [302] Gauthier C, Abdel-Ahad P, Gaillard R. Recommandations pour switcher et arrêter les antidépresseurs [Switching and stopping antidepressants]. *Encephale.* 2018;44(4):379-386. doi:10.1016/j.encep.2018.08.001
- [303] Lam RW, Hossie H, Solomons K, Yatham LN. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(3):337-340.
- [304] Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, Bowers MB Jr, Price LH. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry.* 2004;55(3):296-300. doi:10.1016/j.biopsych.2003.08.007
- [305] Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry.* 2002;51(2):183-188. doi:10.1016/s0006-3223(01)01262-8
- [306] Kessler DS, MacNeill SJ, Tallon D, et al. Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR) [published correction appears in *BMJ.* 2018 Nov 15;363:k4691]. *BMJ.* 2018;363:k4218. Published 2018 Oct 31. doi:10.1136/bmj.k4218
- [307] Thase ME. Antidepressant combinations: widely used, but far from empirically validated. *Can J Psychiatry.* 2011;56(6):317-323. doi:10.1177/070674371105600602

- [308] Lopes Rocha F, Fuzikawa C, Riera R, Ramos MG, Hara C. Antidepressant combination for major depression in incomplete responders--a systematic review. *J Affect Disord.* 2013;144(1-2):1-6. doi:10.1016/j.jad.2012.04.048
- [309] Bschor T, Bauer M, Adli M. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(45):766-775. doi:10.3238/arztebl.2014.0766
- [310] Galling B, Calsina Ferrer A, Abi Zeid Daou M, Sangroula D, Hagi K, Correll CU. Safety and tolerability of antidepressant co-treatment in acute major depressive disorder: results from a systematic review and exploratory meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(10):1587-1608. doi:10.1517/14740338.2015.1085970
- [311] Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2009;166(9):980-991. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09030312
- [312] Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med.* 2013;10(3):e1001403. doi:10.1371/journal.pmed.1001403
- [313] Zhou X, Keitner GI, Qin B, et al. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(11):pyv060. Published 2015 May 25. doi:10.1093/ijnp/pyv060
- [314] Wang HR, Woo YS, Ahn HS, Ahn IM, Kim HJ, Bahk WM. Can Atypical Antipsychotic Augmentation Reduce Subsequent Treatment Failure More Effectively Among Depressed Patients with a Higher Degree of Treatment Resistance? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(8):pyv023. Published 2015 Mar 13. doi:10.1093/ijnp/pyv023

- [315] "Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs - [Accessdata.fda.gov](https://www.accessdata.fda.gov). Product reviews and labels." <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>. Date de consultation : 20 décembre. 2021.
- [316] Shelton RC, Osuntokun O, Heinloth AN, Corya SA. Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs*. 2010;24(2):131-161. doi:10.2165/11530280-000000000-00000
- [317] Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):935-940. doi:10.4088/jcp.v68n0617
- [318] Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord*. 2014;168:269-275. doi:10.1016/j.jad.2014.05.053
- [319] Kessing LV, Søndergård L, Kvist K, Andersen PK. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(8):860-866. doi:10.1001/archpsyc.62.8.860
- [320] Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646. Published 2013 Jun 27. doi:10.1136/bmj.f3646
- [321] Rombold F, Lauterbach E, Felber W, et al. Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in patients with depression and comorbid personality disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014;18(4):300-303. doi:10.3109/13651501.2014.940052
- [322] McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9817):721-728. doi:10.1016/S0140-6736(11)61516-X

- [323] Cooper-Kazaz R, Lerer B. Efficacy and safety of triiodothyronine supplementation in patients with major depressive disorder treated with specific serotonin reuptake inhibitors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(5):685-699. doi:10.1017/S1461145707008206
- [324] Mohamed S, Johnson GR, Chen P, et al. Effect of Antidepressant Switching vs Augmentation on Remission Among Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Antidepressant Treatment: The VAST-D Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(2):132-145. doi:10.1001/jama.2017.8036
- [325] Bauer M, Dell'osso L, Kasper S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013;151(1):209-219. doi:10.1016/j.jad.2013.05.079
- [326] Davoudian PA, Wilkinson ST. Clinical overview of NMDA-R antagonists and clinical practice. *Adv Pharmacol*. 2020;89:103-129. doi:10.1016/bs.apha.2020.04.004
- [327] Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351-354. doi:10.1016/s0006-3223(99)00230-9
- [328] Kim J, Farchione T, Potter A, Chen Q, Temple R. Esketamine for Treatment-Resistant Depression - First FDA-Approved Antidepressant in a New Class. *N Engl J Med*. 2019;381(1):1-4. doi:10.1056/NEJMp1903305
- [329] Salahudeen MS, Wright CM, Peterson GM. Esketamine: new hope for the treatment of treatment-resistant depression? A narrative review. *Ther Adv Drug Saf*. 2020;11:2042098620937899. Published 2020 Jul 23. doi:10.1177/2042098620937899
- [330] Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*. 2018;23(4):801-811. doi:10.1038/mp.2017.255
- [331] Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, et al. R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects [published correction appears in *Transl*

Psychiatry. 2020 Aug 21;10(1):295]. *Transl Psychiatry*. 2015;5(9):e632. Published 2015 Sep 1. doi:10.1038/tp.2015.136

[332] Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2013;18(5):595-606. doi:10.1038/mp.2012.33

[333] Marcantoni WS, Akoumba BS, Wassef M, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009 - January 2019. *J Affect Disord*. 2020;277:831-841. doi:10.1016/j.jad.2020.09.007

[334] Fava M, Freeman MP, Flynn M, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD) [published correction appears in *Mol Psychiatry*. 2019 Jan 7;:]. *Mol Psychiatry*. 2020;25(7):1592-1603. doi:10.1038/s41380-018-0256-5

[335] Popova V, Daly EJ, Trivedi M, et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study [published correction appears in *Am J Psychiatry*. 2019 Aug 1;176(8):669]. *Am J Psychiatry*. 2019;176(6):428-438. doi:10.1176/appi.ajp.2019.19020172

[336] Gálvez V, Li A, Huggins C, et al. Repeated intranasal ketamine for treatment-resistant depression - the way to go? Results from a pilot randomised controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2018;32(4):397-407. doi:10.1177/0269881118760660

[337] Domany Y, Bleich-Cohen M, Tarrasch R, et al. Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression: randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Br J Psychiatry*. 2019;214(1):20-26. doi:10.1192/bjp.2018.196

[338] Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-864. doi:10.1001/archpsyc.63.8.856

- [339] Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2014;76(12):970-976. doi:10.1016/j.biopsych.2014.03.026
- [340] Singh JB, Fedgchin M, Daly E, et al. Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry*. 2016;80(6):424-431. doi:10.1016/j.biopsych.2015.10.018
- [341] Su TP, Chen MH, Li CT, et al. Dose-Related Effects of Adjunctive Ketamine in Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression [published correction appears in *Neuropsychopharmacology*. 2019 Feb;44(3):655-656]. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(13):2482-2492. doi:10.1038/npp.2017.94
- [342] Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):139-148. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3739
- [343] Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(10):616-630. doi:10.1093/ijnp/pyz039
- [344] Kolar D. Addictive potential of novel treatments for refractory depression and anxiety. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1513-1519. Published 2018 Jun 12. doi:10.2147/NDT.S167538



## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
  - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

## قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

### أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 22

سنة: 2022

# المقاومة الدوائية لمضادات الاكتئاب في علاج الاضطراب الاكتئابي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2022/ /

من طرف

السيد يوسف لبياض

المزود في 24 فبراير 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مضاد للاكتئاب ؛ اضطراب اكتئابي ؛ مقاومة الأدوية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد سمير أحييد

مشرفة

أستاذ في علم الصيدلة

السيدة سميرة السراغي

عضو

أستاذة في علم الصيدلة

السيد ياسر بوسليمان

عضوة

أستاذ في علم السموم

السيدة فاطمة العماري

أستاذة في الأمراض النفسية