

Facteurs associés à la pharmacorésistance dans le trouble dépressif caractérisé

Factors associated with pharmacorésistance in major depressive disorder

Sirine Ben Othman^{1,4}, Haifa Mami^{1,4}, Mohamed Wassim Krir^{2,4}, Ons Ghorbel^{1,4}, Wafa Abdelghaffar^{3,4}, Abdelaziz Oumaya^{2,4}

1. Service de Psychiatrie, Hôpital Tahar Maamouri, Nabeul, Tunisie
2. Service de Psychiatrie, Hôpital Militaire Principal de Tunis, Tunisie
3. Service de Psychiatrie et d'Addictologie, Jebel Oust, Tunisie
4. Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Introduction : Le trouble dépressif caractérisé (TDC) constitue une pathologie psychiatrique fréquente, marquée par une morbidité élevée et un risque significatif de pharmacorésistance. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la fréquence de la résistance au traitement antidépresseur et d'identifier les facteurs sociodémographiques et cliniques associés à cette résistance.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, longitudinale, menée au sein du service de psychiatrie de l'Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis, incluant 80 patients présentant un épisode dépressif caractérisé. La résistance a été définie par l'absence de réponse à deux antidépresseurs successifs administrés à dose minimale efficace pendant 6 semaines. La sévérité des symptômes dépressifs a été mesurée par l'échelle de dépression de Hamilton. Les comorbidités psychiatriques ont été évaluées à l'aide d'un entretien diagnostique structuré.

Résultats : L'échantillon final retenu était composé de 67 patients. L'âge moyen de l'échantillon était de 42,2 ans avec une légère majorité masculine de 56,7%. Le taux global de résistance au traitement a été de 28,4 %. Les facteurs significativement associés à la pharmacorésistance comprenaient : une sévérité initiale plus élevée ($p < 0,001$), une durée d'évolution plus longue des symptômes ($p = 0,026$), l'appartenance à une famille militaire ($p = 0,009$), la présence d'une comorbidité psychiatrique ($p = 0,005$), en particulier un trouble anxieux ($p = 0,003$) ou un trouble stress post-traumatique ($p = 0,007$), ainsi qu'une comorbidité somatique spécifique telle qu'une hernie discale ($p = 0,008$). Aucun lien significatif n'a été trouvé avec les facteurs sociodémographiques classiques, les antécédents de tentative de suicide ou la consommation de substances.

Conclusion : Cette étude souligne la nécessité d'une évaluation clinique rigoureuse, précoce et multidimensionnelle des patients atteints de TDC. L'identification des facteurs de pharmacorésistance permettrait d'adapter les stratégies thérapeutiques et d'améliorer le pronostic. Des études à plus grande échelle restent nécessaires pour valider ces résultats.

Mots-clés : trouble dépressif, pharmacorésistance, antidépresseurs, étude prospective.

ABSTRACT

Background: Depressive disorder is a common psychiatric disorder that represents a major public health problem. The failure of pharmacological treatment remains frequent, resulting in significant socio-professional disability and high economic costs. The objective of our work was to specify the rates of resistance and remission under antidepressants and to determine the factors associated with drug resistance in this disorder.

Methods: It was a prospective, longitudinal, analytical study conducted in the psychiatry department of the Military Hospital of Tunis in patients consulting for a depressive disorder. The participants were put on antidepressants with a regular evaluation of the response to the treatment through the Hamilton depression scale. The absence of response after two successive antidepressants was considered as resistance to antidepressant treatment.

Results: Our study included 80 patients, of whom 13 were excluded and 67 completed the study. The mean age of the final sample was 42.2 years with a slight male majority of 56.7%.

The resistance rate was 28.4%. There was a significant association of the resistant character of the depression with the following factors: severity of the depressive episode ($p < 0.001$), duration of the depressive symptomatology ($p = 0.026$), belonging to a military family ($p = 0.009$), presence of a non-addictive psychiatric comorbidity ($p = 0.005$), particularly an anxiety disorder ($p = 0.003$) and the presence of a post-traumatic stress disorder ($p = 0.007$).

Conclusion: This study underlines the importance of early and adequate management of resistant depression, which remains frequent. There are many predictive factors that must be detected at an early stage in order to adapt therapeutic strategies.

Key words : Depressive disorder, Drug resistance, Antidepressants, Prospective study.

Correspondance

Wafa Abdelghaffar

Service Psychiatrie et addictologie Jebel Oust, Tunisie. Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis

Email: wafa.abdelghaffar@fmt.utm.tn

INTRODUCTION

Le trouble dépressif est un trouble psychiatrique fréquent qui représente un problème majeur de la santé publique affectant environ 3% à 17 % de la population mondiale adulte chaque année et occasionnant une altération du fonctionnement socio-professionnel et de la qualité de vie [1].

La résistance au traitement est associée à des dépenses médicales énormes alourdissant ainsi le coût économique de la maladie dépressive. En effet, 50 % du coût annuel associé au traitement de la dépression est dû au trouble dépressif résistant (TDR) [2]. Ce coût ne se limite pas uniquement aux frais médicaux directs mais aussi aux frais indirects liés à la mortalité entre autres par suicide, et à l'absentéisme au travail dont le taux est deux fois plus élevé [3,4].

L'identification des facteurs associés à la résistance aux antidépresseurs a fait l'objet de nombreuses études mais qui demeurent limitées par l'hétérogénéité des définitions ou des critères utilisés pour la réponse au traitement.

La définition standard d'une réponse adéquate au traitement est une amélioration de 50% par rapport à l'état initial sur une échelle d'évaluation de la dépression [3].

Selon Balestri et al, la plupart des études disponibles ont principalement identifié les facteurs cliniques associés à la non-réponse à un seul antidépresseur et très peu d'études ont étudié les facteurs associés l'échec d'au moins 2 antidépresseurs consécutifs [5-6].

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les facteurs sociodémographiques et cliniques associés à la résistance à deux antidépresseurs successifs à dose et durée adéquates chez un ensemble de patients chez qui le diagnostic de trouble dépressif caractérisé a été porté selon les critères de la 5ème version du manuel diagnostic et statistiques des troubles mentaux (DSM-5).

METHODES

Type de l'étude et population étudiée

Il s'agissait d'une étude prospective, longitudinale, descriptive et analytique, portant sur 80 patients présentant un épisode dépressif caractérisé (EDC) selon les critères du DSM-5. L'étude s'est déroulée au service de psychiatrie de l'hôpital militaire principal d'instruction de Tunis (HMPIT) sur une période de neuf mois, du 1er septembre 2020 au 30 mai 2021. Un suivi des participants a été réalisé après mise sous antidépresseurs afin de pouvoir évaluer leur réponse ou non au traitement.

Ont été inclus les nouveaux consultants âgés de 18 à 65 ans, n'ayant pas reçu d'antidépresseur pour l'épisode en cours et ayant donné leur consentement à participer à l'étude. N'ont pas été inclus les patients refusant de participer, ceux hors de la tranche d'âge définie, ou présentant un trouble bipolaire, un épisode maniaque ou hypomaniaque antérieur, un trouble dépressif secondaire à une cause organique, un handicap mental ou un trouble psychotique chronique. Ont été exclus les patients ayant nécessité un thymorégulateur ou un antipsychotique, ceux

présentant une mauvaise observance du traitement ou un épisode hypomaniaque au cours du suivi.

Un examen somatique minimal et un interrogatoire minutieux ont été réalisés au patient et des bilans biologiques ainsi que des examens complémentaires ont été demandés en fonction de l'orientation clinique afin d'éliminer des causes organiques.

Recueils des données et outils de mesures

Les données sociodémographiques (âge, sexe, niveau d'instruction, statut matrimonial et militaire, conditions socioéconomiques), cliniques (consommations de tabac/alcool, antécédents dépressifs/suicidaires, durée de l'épisode actuel) et thérapeutiques (antidépresseurs prescrits, sévérité et durée de l'épisode) ont été recueillies via une fiche semi-structurée. La sévérité dépressive a été évaluée par l'échelle HAM-D (17 items, version validée en dialecte tunisien [7-10]), avec un score ≥ 18 indiquant une dépression modérée à sévère. La réponse thérapeutique a été définie selon les critères de la WFSBP (réduction $\geq 50\%$ du score HAM-D [11]), la résistance étant établie après échec de deux antidépresseurs à dose minimale pendant 6 semaines chacun. Les comorbidités psychiatriques (troubles anxieux, TOC, ESPT, dysthymie) ont été identifiées par le MINI (version 5.0.0 validée [12]). L'observance a été mesurée par l'échelle MARS (score ≥ 21 indiquant une bonne observance [13]). Un examen somatique complet a éliminé les causes organiques.

Déroulement de l'étude

L'étude a été menée selon un protocole rigoureux en cinq étapes. Lors de la consultation initiale (C1), les données cliniques et sociodémographiques ont été recueillies, la sévérité des symptômes évaluée par le score HAM-D (T0), et le premier antidépresseur (AD-1) prescrit. Une deuxième consultation (C2) à 15 jours a permis d'évaluer la tolérance et l'observance, entraînant l'exclusion des patients présentant une mauvaise tolérance ou observance. À 6 semaines (C3), le score HAM-D (T1) a déterminé la réponse thérapeutique : les répondeurs ont été classés dans le groupe non résistant (GNR), tandis que les non-répondeurs ont été orientés vers un deuxième antidépresseur (AD-2). Ce second traitement a fait l'objet d'une évaluation de tolérance/observance à 15 jours (C4), avec exclusion le cas échéant. Enfin, à 6 semaines du AD-2 (C5), le score HAM-D final (T2) a permis de classer définitivement les patients en résistants (GR) ou non résistants (GNR). Seuls les ISRS et IRSNA ont été utilisés, avec possibilité d'adjuvants benzodiazépiniques si nécessaire. Les comorbidités psychiatriques ont été systématiquement recherchées via le MINI.

Analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS (version 26). L'étude descriptive a porté sur les fréquences absolues pour les variables qualitatives, et sur les moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives. Pour l'étude analytique, le test exact de Fisher et le test du chi-deux ont été utilisés pour comparer les effectifs, tandis que le test de Mann-Whitney a permis de comparer les moyennes.

L'étude des corrélations entre variables quantitatives a été réalisée à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman (r), et pour les variables qualitatives, le coefficient Kappa a été calculé afin d'évaluer l'accord entre variables. Une régression logistique binaire a été réalisée pour l'analyse multivariée, et un seuil de 0,2 a été utilisé pour inclure les variables d'intérêt dans cette analyse. Les résultats des analyses univariées et multivariées ont été exprimés en odds ratio (OR) avec un intervalle de confiance à 95 %, afin de quantifier la force et la direction de l'association entre chaque facteur et la résistance au traitement. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

Recherche bibliographique

Une revue de la littérature a été conduite via les bases de données Google Scholar, PubMed et ScienceDirect, sans limite temporelle, en utilisant les mots-clés : treatment-resistant depression, switching antidepressant, et resistant depression factors. La base des données des mémoires et des thèses des facultés de médecine a été également consultée.

Considérations éthiques

Le consentement éclairé des participants a été obtenu, et l'anonymat a été respecté. Les patients nécessitant une hospitalisation ou un traitement non conforme au protocole ont été pris en charge en dehors de l'étude. Le secret professionnel a été garanti, et aucun conflit d'intérêt n'a été déclaré.

RÉSULTATS

Sur les 80 patients initialement inclus dans l'étude, 9 ont été perdus de vue et 4 ont été exclus (2 durant la première phase en raison d'une indication de thymorégulateur, et 2 durant la seconde phase). Ainsi, 67 patients ont complété l'étude.

Lors de la première phase, 29 patients ont répondu favorablement au premier antidépresseur, tandis que 40 patients sont passés à la seconde phase, correspondant à un switch vers un deuxième antidépresseur. À l'issue de cette seconde phase, 19 patients supplémentaires ont présenté une réponse positive, tandis que les 19 patients restants ont été considérés comme résistants aux deux antidépresseurs successifs.

Etude descriptive de la population

Caractéristiques cliniques et sociodémographiques

La population de l'étude était composée de 67 patients, majoritairement de sexe masculin (56,7 %) et âgés en moyenne de 42,2 ans. La majorité avait un niveau scolaire secondaire (62,7 %) et rapportait des conditions socio-économiques moyennes (70,1 %). Les militaires représentaient 65,7 % de l'échantillon. Sur le plan clinique, des antécédents familiaux de trouble dépressif et de suicide ont été retrouvés respectivement chez 25,4 % et 7,5 % des participants, tandis que 31 % avaient des antécédents personnels de dépression et 10,4 % tentative de suicide. Une comorbidité psychiatrique a été

identifiée chez 41,8 % des patients, dominée par l'ESPT, les phobies spécifiques, le TAG et le trouble panique. Environ 56,7 % présentaient une comorbidité somatique, principalement l'hypertension, le diabète, la dysthyroïdie et la dyslipidémie. La consommation de tabac et d'alcool concernait respectivement 53,7 % et 19,4 % des patients, et 16,4 % avaient vécu une perte parentale précoce.

Caractéristiques de l'épisode actuel

Le score moyen obtenu à l'échelle de dépression de Hamilton (HAM-D) était de $19,9 \pm 4,1$ avec des extrêmes allant de 12 à 33. Un total de 44 patients (soit 65,6 %) avait un score ≥ 18 correspondant à une intensité sévère. La durée moyenne en mois depuis le début des symptômes était de $8,36 \pm 6,5$ avec des extrêmes de 1 à 24 mois. Une durée comprise entre 1 et 5 mois a été rapportée par 41 % des patients. Le risque suicidaire évalué par le MINI a révélé une absence de risque suicidaire dans 40,3 % des cas et un risque léger dans 44,8 % des cas. L'antidépresseur le plus fréquemment prescrit lors de la première consultation était la paroxétine (47,6 %) suivi de la sertraline (25,4 %).

Parmi les 38 patients ayant reçu un deuxième antidépresseur après la non réponse au premier la répartition était comme suit :

Paroxétine 44,7 % (N=17), escitalopram 29 % (N=11), sertraline 15,7 % (N=6), venlafaxine 10,5 % (N=4)

Taux de réponse aux antidépresseurs

Parmi les 69 patients ayant complété la première phase de traitement, 29 ont présenté une réponse clinique au premier antidépresseur, correspondant à un taux de réponse de 42,02 % (IC 95 % : 30,2 % – 54,5 %). Parmi les 38 patients non répondeurs au premier traitement et ayant poursuivi la deuxième phase, 19 ont répondu au deuxième antidépresseur, soit un taux de réponse de 50 % (IC 95 % : 33,4 % – 66,6 %). Sur les 67 patients ayant achevé l'ensemble de l'étude, 19 n'ont répondu à aucun des deux traitements, représentant ainsi un taux de résistance de 28,4 % (IC 95 % : 18 % – 40,7 %). Concernant la rémission, définie par un score HAM-D ≤ 7 , elle a été atteinte chez 16 patients sous premier antidépresseur (taux de 23,18 %) et chez 6 patients sous deuxième antidépresseur (taux de 15,78 %). Le taux global de rémission, calculé sur l'ensemble des patients ayant complété l'étude, était de 32,8 %.

Étude analytique : facteurs associés à la résistance

L'analyse univariée n'a révélé aucune association significative entre la résistance aux antidépresseurs et les variables sociodémographiques classiques telles que l'âge, le sexe, le niveau scolaire, le statut matrimonial, les conditions de vie, le statut ou le grade militaire. Cependant, les patients civils issus de familles militaires présentaient un risque significativement plus élevé de résistance au traitement ($p = 0,009$) (tableau 1).

Tableau 1. facteurs sociodémographiques associés à la pharmacorésistance

	GNR n= 48	GR n=19	P
Age (moyenne±ET)	42±10	42±12	0,751
sexe			0,339
Féminin	19	10	
Masculin	29	9	
Niveau scolaire			0,756
Analphabète	1	1	
Primaire	7	3	
Secondaire	31	11	
Universitaire	9	4	
Niveau socioéconomique			0,771
Bas	9	2	
Moyen	32	15	
Bon	7	2	
Statut matrimonial			0,385
Célibataire	14	5	
Marié(e)	30	10	
Divorcé(e)	4	3	
Veuf(ve)	0	1	
Les conditions d'habitation			0,732
Seul	3	2	
En famille	43	16	
Colocation	2	1	
Statut militaire			0,407
Militaire	33	11	
Civile	15	8	
Famille militaire			0,009
Oui	8	0	
Non	7	8	

ET= écart type, n=nombre, GNR= groupe non-résistant ; GR=groupe résistant

Concernant les facteurs cliniques (tableau 2), aucun lien significatif n'a été observé avec les antécédents familiaux de dépression ($p = 0,180$) ou de suicide ($p = 0,148$), ni avec les antécédents personnels de dépression ($p = 0,980$), de tentative de suicide ($p = 0,376$), ou la présence de comorbidités somatiques en général ($p = 0,904$). Toutefois, parmi les pathologies somatiques, seule la hernie discale a montré une association significative avec la résistance ($p = 0,007$). De même, la consommation de tabac ($p = 0,338$) et d'alcool ($p = 0,376$) n'était pas corrélée à la réponse au traitement. L'âge au premier épisode dépressif ($p = 0,598$) et le nombre total d'épisodes ($p = 0,980$) n'étaient pas non plus associés à la résistance. En revanche, un délai prolongé entre l'apparition des symptômes et l'instauration du traitement était significativement associé à la résistance ($p = 0,026$), de même qu'un score initial de Hamilton plus élevé ($p < 0,001$), indiquant une sévérité plus marquée. Le niveau de risque suicidaire, évalué par le MINI, n'était pas significativement différent entre les groupes ($p = 0,931$). En ce qui concerne les comorbidités psychiatriques (tableau 3), la présence d'au moins un trouble diagnostiqué par le MINI était significativement associée à la résistance ($p = 0,005$), notamment l'état de stress post-traumatique (ESPT) pris isolément ($p = 0,007$). De plus, la présence d'un trouble anxieux (selon l'appellation du DSM-IV), incluant agoraphobie, trouble anxieux généralisé (TAG), trouble panique (TP), phobies, TOC ou ESPT, été significativement la résistance ($p = 0,003$). Une analyse multivariée par régression logistique binaire a été réalisée pour identifier

Tableau 2 . corrélation entre les facteurs cliniques et la résistance aux antidépresseurs

	GNR n=48	GR=19	P	OR (IC 95 %)
Antécédents Familiaux de dépression			0,180	2,2 (0,6–7,9)
Oui	10	7		
Non	38	12		
Antécédents Familiaux de suicide			0,148	0,5 (0,1–2,4)
Oui	5	0		
Non	43	19		
Antécédent personnel de Dépression			0,980	1,0 (0,3–3,2)
Oui	15	6		
Non	33	13		
Antécédent personnel de suicide			0,376	2,1 (0,5–8,2)
Oui	4	3		
Non	44	16		
Antécédents somatiques			0,904	1,1 (0,4–3,1)
Oui	27	11		
Non	21	8		
Antécédents de Diabète			0,256	2,3 (0,6–9,0)
Oui	5	4		
Non	43	15		
Hypertension artérielle			0,527	10,0 (2,7–36,5)
Oui	7	4		
Non	41	15		
Dyslipidémie			0,513	2,9 (0,7–12,2)
Oui	5	1		
Non	43	18		
Asthme			0,272	1,3 (0,1–12,7)
Oui	3	0		
Non	45	19		
Dysthyroïdie			0,990	0,3 (0,01–3,1)
Oui	5	2		
Non	43	17		
Hernie discale			0,007	12,5 (1,3–122,0)
Oui	1	4		
Non	47	15		
Consommation tabagique			0,338	4,1 (1,0–16,3)
Oui	24	12		
Non	24	7		
Consommation alcool			0,376	1,8 (0,5–6,4)
Oui	8	5		
Non	40	14		
Age lors du 1 ^{er} épisode dépressif (moyenne±ET)	41±9	35±11	0,598	NA
Nombre d'épisodes dépressifs			0,980	1,0 (0,3–3,2)
1 seul	33	13		
2 épisodes	15	6		
Durée d'évolution	7,4±6	11±7	0,026	NA
Score initiale de Hamilton=sévérité	18±3	23±4	p<0,001	NA
Niveau du risque suicidaire			0,647	NA
Absent	21	6		
Bas	22	8		
Modéré	4	4		
Élevé	1	1		

ET=écart type ; GNR= groupe non-résistant ; GR=groupe résistant ; OR (IC 95%)= Odds ratio avec intervalle de confiance à 95 % ; NA = non calculable

DISCUSSION

Tableau 3. corrélation entre les comorbidités psychiatriques étudiées et la résistance

	GNR=48	GR = 19	P	OR (IC à 95)
Comorbidités psychiatriques			0,005	4.77 [1.52–14.96]
Oui	15	13		
Non	33	6		
Trouble anxieux			0,003	5.14 [1.65–16.05]
Oui	12	12		
Non	36	7		
ESPT			0,007	8.21 [1.43–47.06]
Oui	2	5		
Non	46	14		
TOC			0,113	NA
Oui	0	1		
Non	48	18		
Phobie sociale			0,374	NA
Oui	2	0		
Non	46	19		
Phobie spécifique			0,513	154.80 [16.87–1420.25]
Oui	5	18		
Non	43	1		
TAG			0,106	4.31 [0.66–28.19]
Oui	2	3		
Non	46	16		
Trouble panique			0,136	5.53 [0.47–64.96]
Oui	1	2		
Non	47	17		
Agoraphobie			0,109	NA
Oui	0	1		
Non	48	18		
Dysthymie			0,265	NA
Oui	3	0		
Non	45	19		

GNR= groupe non-résistant ; GR=groupe résistant ; OR(IC 95) =odds ratio avec intervalle de confiance à 95 à % ; NA = non calculable

Une analyse multivariée par régression logistique binaire a été réalisée pour identifier les facteurs indépendamment associés à la résistance (tableau 4) .

Tableau 4. analyse multivariée par régression logistique binaire

Facteurs	P	OR (IC 95)
Comorbidités psychiatriques non addictives	0,005	4,8 (1,6–14,2)
Hernie discale	0,008	9,5 (1,9–48,0)
Perte précoce d'un parent	0,169	2,1 (0,7–6,2)
Antécédents familiaux de dépression	0,175	2,2 (0,6–7,8)
Antécédents familiaux de suicide	0,144	0,5 (0,1–2,3)
TAG	0,103	2,8 (0,8–9,5)
TP	0,132	2,3 (0,7–7,8)
TOC	0,109	NA
ESPT	0,008	5,1 (1,5–17,1)
Durée de l'épisode	0,050	NA
Sévérité de l'épisode	0,000	NA

P=P value ; OR(IC 95) =odds ratio avec intervalle de confiance à 95 à % ; NA = non calculable

Au terme de cette étude prospective portant sur la dépression pharmaco-résistante, le taux de résistance à deux antidépresseurs administrés successivement a été estimé à 28,4 % (IC 95 % : [18 % – 40,7 %]). Le taux de réponse au premier traitement était de 42,02 % (IC 95 % : [30,2 % – 54,5 %]) tandis que le taux de réponse au deuxième traitement s'élevait à 50 % (IC 95 % : [33,4 % – 66,6 %]).

Aucune association significative n'a été observée entre la résistance au traitement et les caractéristiques sociodémographiques étudiées. Cependant, un risque de résistance plus élevé a été mis en évidence chez les patients civils issus de familles militaires.

La présence d'une atteinte vertébrale était significativement associée à la résistance au traitement antidépresseur. Une durée prolongée d'évolution avant la mise en place du traitement, ainsi qu'un niveau initial élevé de symptomatologie dépressive étaient significativement associés à une moindre réponse thérapeutique.

Sur le plan psychiatrique, la présence d'au moins une comorbidité (troubles anxieux et plus spécifiquement l'ESPT), constituait un facteur de résistance.

Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites. Elle a été conduite dans un centre militaire, avec une majorité de patients militaires actifs (65,7 %), ce qui pourrait introduire un biais de sélection et limiter la généralisation des résultats. Bien qu'une certaine hétérogénéité ait été observée dans l'échantillon, la taille restreinte et la perte de participants au cours du suivi en diminuent la représentativité. Concernant les outils de mesure, la version tunisienne de l'échelle HAM-D a été utilisée malgré certaines limites dans l'évaluation des symptômes atypiques. L'entretien MINI, basé sur les critères DSM-IV/CIM-10, demeure pertinent mais n'intègre pas les dernières révisions diagnostiques. Enfin, l'exclusion de patients pour des raisons cliniques (changement de traitement, mauvaise observance, intolérance) a réduit la taille finale de l'échantillon.

Paramètres thérapeutiques

Choix et stratégie de switch des antidépresseurs

Dans cette étude, le choix de l'antidépresseur était aléatoire, dans un contexte de disponibilité restreinte en milieu hospitalier. Ainsi, bien que différentes classes aient été utilisées, les ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) ont largement prédominé. Par conséquent, la majorité des switches ont été réalisés au sein de la même classe.

Alors que de nombreux cliniciens privilégient un changement de classe, plusieurs études (Ruhé et al., Souery et al.) [14-15]. n'ont pas démontré d'avantage clair du switch interclasse par rapport au switch intra-classe [11, 15-16]. Les recommandations internationales de l'association américaine de psychiatrie (APA), Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) et la Haute Autorité de Santé (HAS), valident les deux approches, en

soulignant que les ISRS eux-mêmes forment un groupe hétérogène, justifiant la possibilité de switch au sein de cette même classe [15, 17- 18].

Toutefois, le switch d'un antidépresseur à un autre peut entraîner un syndrome de discontinuation[14,18], qui toucherait jusqu'à 20 % des patients en cas d'arrêt brutal [19]. Cette stratégie, utilisée dans notre étude, expose également à un risque d'interactions médicamenteuses, notamment chez les molécules à demi-vie longue comme la fluoxétine [18-19]. Par ailleurs, ces changements thérapeutiques peuvent affecter la motivation du patient et entraîner une perte des bénéfices perçus du traitement précédent [17].

Posologie des antidépresseurs

La posologie optimale à atteindre avant de conclure à un échec thérapeutique n'est pas précisément établie. Cependant, la dose adéquate est souvent considérée comme la dose maximale autorisée [1]. Dans notre étude, la stratégie adoptée a été d'initier le traitement à la dose minimale efficace, sans augmentation progressive, cette méthode figure parmi les stratégies thérapeutiques utilisées en cas de non réponse à un premier antidépresseur et l'augmentation de la dose n'est pas obligatoire[18].

Selon les recommandations thérapeutiques des sociétés psychiatriques internationales (APA, NICE), une augmentation de la dose d'antidépresseur au-dessus des doses officiellement approuvées ne peut être recommandée comme option de traitement pour la prise en charge du TDR

Des essais randomisés contrôlés (ERC) n'ont pas démontré la supériorité d'une augmentation de dose des ISRS (fluoxétine, paroxétine, sertraline) sur le maintien de la posologie initiale [11]. Au contraire, certaines données suggèrent que l'augmentation des doses pourrait être associée à une baisse du taux de réponse [20] et un risque accru d'effets indésirables ou de symptômes de sevrage si le traitement est interrompu précocement [17]. En pratique, la notion de "dose adéquate" reste floue et variable selon les sources : dose maximale tolérée, dose efficace minimale, ou dose dans l'intervalle thérapeutique [21].

Durée du traitement avant changement

La durée minimale de traitement avant évaluation de la réponse n'est pas uniformément définie dans la littérature. Toutefois, une durée de six semaines est généralement considérée comme un seuil minimal acceptable, conformément à plusieurs ERC et recommandations internationales [1, 15, 21]. Certaines recommandations, comme celles de l'APA, suggèrent 4 à 8 semaines ; le NICE préconise 3 à 4 semaines, et la British Association for Psychopharmacology (BAP), 4 semaines [15]. Cette durée de six semaines a été systématiquement respectée dans notre protocole avant toute décision de switch, en accord avec la majorité des données de la littérature.

Réponse aux antidépresseurs

La définition du nombre d'antidépresseurs nécessaires pour établir un diagnostic de résistance au traitement (TDR)

reste controversée [22]. Divers modèles de stadification ont été développés pour classer les patients selon un continuum de résistance, prenant en compte le nombre et le type de traitements infructueux (médicamenteux ou non, comme l'ECT) [2,23-24]. Ces modèles (dont le Thase and Rush Model [TRM], le European Staging Model, et le Massachusetts General Hospital Model [MGH]) répondent aux limites de la définition simpliste basée sur l'échec de deux antidépresseurs [23]. Le TRM, par exemple, stratifie les patients selon le nombre de classes d'antidépresseurs ayant échoué (des ISRS aux options complexes comme l'ECT), offrant des repères cliniques utiles [25]. Certains modèles considèrent même la non-réponse à un seul traitement comme un premier niveau de résistance [26]. L'étude STAR*D, essentielle dans ce domaine, a évalué des stratégies séquentielles après échec d'un premier antidépresseur chez plus de 4000 patients, fournissant des données robustes sur la non-réponse [23,27].

Réponse au premier antidépresseur

La non-réponse au premier antidépresseur constitue le premier niveau de résistance selon les modèles MGH et TRM, alors que le modèle européen ne parle de résistance qu'après l'échec d'au moins deux traitements [6]. Notre étude a observé un taux de réponse de 42,02% (IC95%: 30,2-54,5%), correspondant aux données de la littérature qui rapportent des taux de non-réponse variant de 30% à 60% [2,26,28]. Les méta-analyses indiquent que 29-46% des patients ne répondent pas complètement après 6 semaines de traitement à dose adéquate, avec des taux de réponse partielle de 12-15% et de non-réponse de 19-34% [22]. À l'inverse, certaines études rapportent des taux de réponse à la monothérapie de 20-40% [17], atteignant 47% dans STAR*D [29]. Ces variations s'expliquent par des différences méthodologiques, notamment l'absence d'augmentation posologique dans notre étude contrairement aux essais cliniques classiques.

Réponse au deuxième antidépresseur

Dans notre étude, le taux de réponse au second antidépresseur était de 50 %, avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 33,4 % à 66,6 %. Ce résultat concorde avec les données rapportées dans la littérature. En effet, plusieurs études non contrôlées ont montré une amélioration des symptômes dépressifs chez des patients initialement non répondeurs après un changement de traitement antidépresseur [30]. Fava et al. ont relevé que, parmi les patients n'ayant pas répondu à un premier ISRS, 50 à 60 % répondaient à un second ISRS [20], des chiffres similaires à ceux rapportés dans la revue de Rhéu et al. (46 à 58 %), qui estime également le taux de réponse à 50 % après un switch vers un antidépresseur d'une autre classe [31].

De manière comparable, Pandarakalam et al. ont rapporté que seuls 50 % des patients non répondeurs à un premier antidépresseur montraient une amélioration après l'introduction d'un second traitement [17]. Par ailleurs, une revue menée par Souery souligne que le taux de réponse varie selon la stratégie de switch : 30 à 60 % lors d'un passage d'un ISRS à un IRSNa, contre 40 à 50 % lors d'un switch intra-classe entre ISRS [22].

Bien que ces données soutiennent l'efficacité du switch comme stratégie thérapeutique, certaines études récentes remettent en question son avantage par rapport à la poursuite du premier traitement sur une durée plus longue, suggérant que l'allongement de la durée d'exposition pourrait parfois être aussi bénéfique qu'un changement de molécule [23].

La résistance

L'absence de définition consensuelle du trouble dépressif résistant (TDR) complique l'estimation de sa prévalence, celle-ci variant en fonction des critères retenus, du type de traitement évalué et de la méthodologie utilisée [23]. En général, les taux de résistance sont plus faibles dans les études s'appuyant sur des bases de données préexistantes (4 à 20 %) que dans les essais cliniques contrôlés, où ils atteignent environ 35 %, comme observé dans les études STAR*D et celles du European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) [32].

Dans notre étude, le taux de TDR s'élève à 28,4 %, un chiffre qui se rapproche de ceux rapportés dans la littérature, notamment dans la revue de Fava et al., où la prévalence varie entre 19 % et 34 % [33]. Par ailleurs, les données issues des essais randomisés contrôlés (ERC) contre placebo suggèrent qu'environ 75 % des patients répondent favorablement à deux essais successifs d'antidépresseurs [20], une proportion similaire à celle retrouvée dans notre population (71,6 % de réponders).

Des taux plus élevés ont néanmoins été rapportés. Ainsi, Rush et al. estiment à 44 % la proportion de patients ne répondant pas à deux antidépresseurs consécutifs [34], tandis que Souery et al. rapportent une fréquence de résistance de 50,7 % dans leur étude multicentrique [5,35]. Cette différence pourrait s'expliquer par la nature rétrospective de leur étude et la durée d'évaluation plus courte (4 semaines) pour chaque traitement [5].

En revanche, une étude menée à l'hôpital Razi de Mannouba sur des patients résistants à deux antidépresseurs successifs a rapporté un taux plus faible de 19,4 %, soulignant l'impact possible des critères méthodologiques et contextuels sur les taux observés [36].

La rémission

La rémission est un objectif thérapeutique central dans le traitement de la dépression, car une simple amélioration symptomatique sans rémission est fréquemment associée à une persistance du handicap fonctionnel [25]. Elle se définit par la disparition complète des symptômes dépressifs, généralement évaluée par un score ≤ 7 sur l'échelle de Hamilton à 17 items (HAM-D). À l'inverse, une réponse partielle correspond à une réduction d'au moins 50 % du score initial, mais avec un score final ≥ 8 [22,27].

L'étude STAR*D a mis en évidence que plus de la moitié des patients échouent à atteindre la rémission après un premier traitement antidépresseur [35]. Les taux de rémission y décroissent avec le nombre d'échecs thérapeutiques successifs, passant de 28 % sous citalopram en première ligne à 18 % après un switch vers la sertraline [37]. Nos résultats s'inscrivent dans cette tendance, avec un taux de rémission de 23,8 % après un premier traitement, puis 15,78 % après un second.

D'autres études ont rapporté des taux plus élevés, notamment Golden et al., qui concluent qu'environ 50 % des patients traités par un antidépresseur unique ne parviennent pas à la rémission complète [22,38]. Trevino et al. estiment que, parmi les patients présentant une amélioration significative, 60 à 70 % n'atteignent pas la rémission, ce qui implique un taux global de rémission de seulement 30 à 40 % [2]. Dans plusieurs études, ce taux est évalué à environ 30 % après un premier traitement bien conduit, pouvant s'élever jusqu'à 66 % après quatre essais successifs [1] — une différence qui pourrait s'expliquer par une durée de traitement plus longue ou des doses plus élevées.

Enfin, l'absence de rémission complète lors d'épisodes antérieurs semble être un facteur de risque important de résistance future, comme l'ont montré Dudek et al. ainsi que d'autres auteurs [5,9,39].

La pseudo-résistance

La pseudo-résistance désigne une absence apparente de réponse au traitement antidépresseur, attribuable à des erreurs diagnostiques ou thérapeutiques, et qui peut être corrigée par une prise en charge adaptée [23]. Elle peut résulter de plusieurs facteurs : posologie ou durée de traitement insuffisantes, concentrations plasmatiques subtherapeutiques, mauvaise observance, ou présence de comorbidités psychiatriques et/ou somatiques non identifiées [11]. Une enquête en population générale a d'ailleurs estimé que près de 60 % des patients initialement classés comme résistants au traitement (TDR) pourraient en réalité relever d'un cas de pseudo-résistance. Il est donc indispensable d'établir un diagnostic psychiatrique rigoureux, d'analyser de manière détaillée les traitements antérieurs, et de vérifier que chaque essai thérapeutique a été mené à posologie adéquate et sur une durée suffisante, tout en évaluant l'observance et les éventuelles causes organiques pouvant altérer la réponse [2]. Dans le cadre de notre étude, une attention particulière a été portée à ces éléments afin de minimiser le risque de surdiagnostic de résistance au traitement.

Facteurs associés à la pharmacorésistance

Facteurs sociodémographiques

Dans notre étude, aucun des paramètres sociodémographiques examinés — incluant l'âge, le sexe, le niveau d'instruction, le statut matrimonial, les conditions de vie ou le niveau socioéconomique — n'a montré d'association statistiquement significative avec la résistance au traitement antidépresseur. Concernant l'âge et le sexe, les données de la littérature restent contrastées : si certaines études suggèrent un risque accru de non-réponse chez les sujets âgés ou de sexe féminin, d'autres ne confirment pas cette relation [2,5,40]. De même, bien que plusieurs travaux aient rapporté des taux de rémission plus élevés chez les patients présentant un niveau d'éducation ou de revenu supérieur [37], nos résultats n'ont pas permis d'établir un lien significatif avec ces variables. Le statut professionnel n'a pu être pleinement analysé en raison de la nature spécifique de notre population, composée majoritairement de militaires actifs, bien que

cette catégorie ait été identifiée comme à risque accru de dépression dans d'autres travaux [5,41]. Enfin, ni le mode d'habitation (seul vs. en cohabitation) ni le statut matrimonial ne se sont révélés associés à la résistance, en accord avec certaines données de la littérature, mais en contraste avec d'autres études qui soulignent un impact potentiel de ces facteurs [5,37,40].

Facteurs cliniques

Notre étude n'a pas mis en évidence d'association entre la présence d'une comorbidité somatique et la résistance au traitement antidépresseur, à l'exception de la hernie discale, qui s'est révélée significativement liée au TDR, rejoignant ainsi certaines données suggérant le rôle de pathologies spécifiques dans la pharmacorésistance [1,2,5,17,32]. Cette association pourrait être expliquée par l'impact de la douleur chronique et de l'inflammation persistante sur le système nerveux central, pouvant altérer la pharmacodynamique et la réponse aux traitements psychotropes [42]. La douleur prolongée liée à la hernie discale induit des modifications neuroinflammatoires et neuroplastiques, susceptibles de réduire l'efficacité des médicaments [43]. Ces mécanismes offrent une hypothèse physiopathologique plausible pour expliquer la relation observée entre hernie discale et pharmacorésistance dans notre cohorte. Aucun lien significatif n'a été trouvé entre le nombre d'épisodes dépressifs ou l'âge d'apparition du premier épisode et la résistance, contrairement aux études STAR*D et de Souery et al. qui pointaient ces variables comme facteurs prédictifs [5,44,26]. En revanche, la non-réponse à un premier traitement antidépresseur et un nombre élevé de traitements antérieurs sont apparus dans la littérature comme indicateurs robustes de risque accru de TDR [5,44,32]. Concernant les comorbidités psychiatriques, notre étude a confirmé un lien significatif entre la résistance, les troubles anxieux, en particulier l'ESPT, et le TOC en accord avec plusieurs travaux [5,45]. Pour ce qui est des addictions, aucune corrélation n'a été retrouvée dans notre population avec la consommation d'alcool ou de tabac, bien que certaines études aient décrit un impact potentiel de l'alcool même en l'absence d'abus [46-48]. De même, ni les antécédents de tentatives de suicide ni l'intensité du risque suicidaire dans l'épisode en cours n'étaient associés au TDR dans notre série, contrairement aux résultats de plusieurs recherches précédentes [5,6,44,34]. Enfin, aucun lien n'a été observé entre les antécédents familiaux de trouble dépressif et la résistance au traitement, ce qui rejoint les conclusions des études antérieures [5,39], à l'exception d'une récente étude danoise qui rapporte un taux de TDR plus élevé chez les sujets ayant des antécédents familiaux de dépression [40].

Caractéristiques cliniques de l'épisode dépressif actuel

Dans notre étude, la sévérité initiale de l'épisode dépressif, évaluée par le score de l'échelle de Hamilton (HAM-D), était significativement associée à la résistance au traitement, ce qui concorde avec la littérature. Plusieurs travaux ont montré que des scores élevés sur les échelles de dépression sont associés à un moindre taux de réponse aux antidépresseurs [2, 44, 32]. L'étude STAR*D identifie

d'ailleurs la sévérité comme l'un des facteurs prédictifs majeurs de pharmacorésistance [26].

Par ailleurs, une durée prolongée entre le début des symptômes et l'instauration du traitement était également associée à une moins bonne réponse thérapeutique dans notre échantillon. Ce constat rejoint les résultats de l'étude européenne multicentrique, ainsi que les données générales de la littérature, qui soulignent que la chronicité ou la latence de prise en charge constitue un facteur prédictif d'échec thérapeutique [2, 5].

Autres facteurs cliniques et implications diagnostiques

Bien que notre étude ait exclu les troubles bipolaires, plusieurs travaux ont montré que la bipolarité, même masquée, est fréquemment associée à une résistance aux antidépresseurs, notamment en cas d'épisodes atypiques ou mixtes [32, 49]. De même, certains traits de personnalité – en particulier l'évitement des méfaits – semblent davantage liés à la résistance thérapeutique que les diagnostics catégoriels de troubles de la personnalité [46,50].

Une évaluation rigoureuse du patient est donc indispensable avant de conclure à un TDR, afin d'éviter un surdiagnostic lié à une mauvaise observance, une posologie inadéquate ou des comorbidités sous-jacentes [2, 11,17]. Cette démarche suppose un diagnostic différentiel précis, appuyé par des outils comme la HAM-D, et une réévaluation approfondie en cas de non-réponse, notamment pour exclure une bipolarité masquée ou des troubles de personnalité [2,49].

Enfin, certaines formes cliniques – comme la dépression psychotique ou les épisodes accompagnés de symptômes anxieux ou somatiques – sont reconnues comme moins sensibles à la monothérapie antidépressive et nécessitent des stratégies spécifiques telles que l'association thérapeutique ou l'ECT [38]. Au-delà de deux échecs successifs, les chances de réponse à un nouvel antidépresseur diminuent considérablement, justifiant l'exploration d'options alternatives [31].

CONCLUSION

La dépression résistante au traitement (TDR) représente un défi clinique majeur, en raison de sa fréquence et de son impact fonctionnel et économique. Dans cette étude prospective menée auprès de 67 patients présentant un épisode dépressif caractérisé, un taux de résistance de 28,4 % a été observé après l'échec de deux antidépresseurs successifs administrés à dose et durée adéquates. Les principaux facteurs de résistance identifiés étaient la sévérité de l'épisode dépressif, un délai prolongé entre l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement, la présence d'une comorbidité psychiatrique (en particulier les troubles anxieux et l'ESPT), ainsi qu'une comorbidité somatique spécifique (hernie discale). À l'inverse, aucun lien significatif n'a été retrouvé avec les variables sociodémographiques, les antécédents personnels ou familiaux de dépression, les tentatives de suicide ni la consommation de substances.

Ces résultats soulignent l'importance d'une évaluation

précoce, structurée et multidimensionnelle incluant la détection de la pseudo-résistance, l'évaluation objective de la sévérité, la recherche de comorbidités et la possibilité d'un trouble bipolaire sous-jacent. Le switch vers un autre antidépresseur, même au sein de la même classe, s'est révélé efficace dans certains cas. Des recherches complémentaires, sur des échantillons plus larges et plus diversifiés, sont nécessaires pour mieux guider les stratégies thérapeutiques et améliorer la prise en charge du TDR.

REFERENCES

- Lucas N, Hubain P, Loas G, Jurysta F. Treatment resistant depression: actuality and perspectives in 2017. *Rev Med Brux*. 2017;38(1):16-25.
- Trevino K, McClintock S, Fischer N, Vora A, Husain M. Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry*. 2014;26(3):222-32.
- Demyttenaere K, Van Duppen Z. The impact of (the concept of) treatment-resistant depression: an opinion review. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(2):85-92.
- Zhdanova M, Kuvadia H, Joshi K, Daly E, Pilon D, Rossi C, et al. Economic burden of treatment-resistant depression in privately insured U.S. patients with physical conditions. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(8):996-1007.
- Souery D, Oswald P, Massat I, Bailer U, Bollen J, Demyttenaere K, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(7):1062-70.
- Balestri M, Calati R, Souery D, Kautzky A, Kasper S, Montgomery S, et al. Sociodemographic and clinical predictors of treatment resistant depression: a prospective european multicenter study. *J Affect Disord*. 2016;189:224-32.
- Worboys M. The hamilton rating scale for depression: the making of a « gold standard » and the unmaking of a chronic illness, 1960-1980. *Chronic Illn*. 2013;9(3):202-19.
- Alhadi AN, Alarabi MA, Alshomrani AT, Shuqdar RM, Alsuwaidan MT, McIntyre RS. Arabic translation, validation and cultural adaptation of the 7-item hamilton depression rating scale in two community samples. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018;18(2):167-72.
- Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, et al. Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry*. 2000;157(9):1501-4.
- Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the hamilton depression rating scale. *J Affect Disord*. 2013;150(2):384-8.
- Dold M, Kasper S. Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017;21(1):13-23.
- Saguem BN, Mtiraoi A, Nakhli J, Mannaï J, Ben Salah N, El Kissi Y, et al. Affective temperaments and their relationships with life events in bipolar patients and siblings: a controlled study. *J Ment Health*. 2021;30(1):36-42.
- Chan AY, Horne R, Hankins M, Chisari C. The medication adherence report scale: a measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(7):1281-8.
- Ogle NR, Akkerman SR. Guidance for the discontinuation or switching of antidepressant therapies in adults. *J Pharm Pract*. 2013;26(4):389-96.
- Charpeaud T, Moliere F, Bubrovsky M, Haesebaert F, Allaïli N, Bation R, et al. Dépression résistante : les stratégies de changement et d'association de médicaments antidépresseurs. *Presse Med*. 2016;45(3):329-37.
- Souery D, Serretti A, Calati R, Oswald P, Massat I, Konstantinidis A, et al. Switching antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression. *J ClinPsychopharmacol*. 2011;31(4):512-6.
- Pandarakalam JP. Challenges of treatment-resistant depression. *Psychiatr Danub*. 2018;30(3):273-84.
- Gauthier C, Abdel Ahad P, Gaillard R. Switching and stopping antidepressants. *Encephale*. 2018;44(4):379-86.
- Gadzhanova S, Roughhead EE, Pont LG. Antidepressant switching patterns in the elderly. *IntPsychogeriatr*. 2018;30(9):1365-74.
- Fava M, Rush AJ, Trivedi MH, Nierenberg AA, Thase ME, Sackeim HA, et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) study. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26(2):457-94.
- 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.
- Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2006;67Suppl 6:16-22.
- Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, Kant A, Guyker WM, Iosifescu DV, et al. Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance. *J ClinPsychopharmacol*. 2005;25(4):336-41.
- Ruhé HG, Van Rooijen G, Spijker J, Peeters FL, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord*. 2012;137(1):35-45.
- Kautzky A, Dold M, Bartova L, Spies M, Kranz GS, Souery D, et al. Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the european multicenter study. *ActaPsychiatr Scand*. 2019;139(1):78-88.
- Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design. *Control Clin Trials*. 2004;25(1):119-42.
- Souery D, Pitchot W. Definitions and predictors of treatment-resistant depression. In: Kasper S, Montgomery S, dir. *Treatment-resistant depression*. Oxford: John Wiley & Sons; 2013. p. 1-20.
- Nemeroff CB. Prevalence and Management of Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;68Suppl 8:17-25.
- 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):174-9.
- Ruhé H. Dose-escalation in the picture : pharmacological and imaging studies in depression [En ligne]. University of Amsterdam [cité le 28/01/2022] ; [302 pages]. Disponible à l'URL : <https://www.semanticscholar.org/paper/Dose-escalation-in-the-picture-%3A-pharmacological-in-Ruh%C3%A9/db8af2e35edb1452d818326ca4a53b6a9fe82155>
- Döme P, Kunovszki P, Takács P, Fehér L, Balázs T, Dede K, et al. Clinical characteristics of treatment-resistant depression in adults in hungary: real-world evidence from a 7-year-long retrospective data analysis. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245510.
- Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19(2):179-200.
- Bergfeld IO, Mantonie M, Figuee M, Schuurman PR, Lok A, Denys D. Treatment-resistant depression and suicidality. *J Affect Disord*. 2018;235:362-7.
- Thomas L, Kessler D, Campbell J, Morrison J, Peters TJ, Williams C, et al. Prevalence of treatment-resistant depression in primary care: cross-sectional data. *Br J Gen Pract*. 2013;63(617):852-8.
- Said M. Incidence de la dépression résistante chez une cohorte de patients lors d'un premier épisode dépressif majeur [Thèse]. Médecine: Tunis; 2016. 85p.
- Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) trial: a review. *Can J Psychiatry*. 2010;55(3):126-35.
- MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for failed antidepressant treatment response in major depressive disorder, dysthymia, and subthreshold depression in adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62(1):11-23.
- Dudek D, Rybakowski JK, Siwek M, Pawłowski T, Lojko D, Roczeń

- R, et al. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *J Affect Disord.* 2010;126(1):268-71.
39. Gronemann FH, Jorgensen MB, Nordentoft M, Andersen PK, Osler M. Sociodemographic and clinical risk factors of treatment-resistant depression: a danish population-based cohort study. *J Affect Disord.* 2020;261:221-9.
 40. Legg TJ, Kerr M. Depression&military: service members&spouses [En ligne]. Healthline [cité le 10/05/2021] ; [environ 41 écrans]. Disponible à l'URL : <https://www.healthline.com/health/depression/military-service>
 41. Zàaba, N. F., et al. (2025). Neuroinflammation and nociception in intervertebral disc herniation. *Pain Medicine*, 26(2), 123-134.
 42. Sisignano, M., et al. (2022). Drug repurposing to target neuroinflammation and pain. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 789.
 43. Bennabi D, Aouizerate B, El Hage W, Doumy O, Moliere F, Courtet P, et al. Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord.* 2015;171:137-41.
 44. Rush AJ, Wisniewski SR, Warden D, Luther JF, Davis LL, Fava M, 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):870-80.
 45. Bagby RM, Ryder AG, Cristi C. Psychosocial and clinical predictors of response to pharmacotherapy for depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2002;27(4):250-7.
 46. Worthington J, Fava M, Agustin C, Alpert J, Nierenberg AA, Pava JA, et al. Consumption of alcohol, nicotine, and caffeine among depressed outpatients: relationship with response to treatment. *Psychosomatics.* 1996;37(6):518-22.
 47. Brenner P, Brandt L, Li G, Di Bernardo A, Bodén R, Reutfors J. Substance use disorders and risk for treatment resistant depression: a population-based, nested case-control study. *Addiction.* 2020;115(4):768-77.
 48. Young M. Treatment-resistant depression: the importance of identifying and treating co-occurring personality disorders. *PsychiatrClin North Am.* 2018;41(2):249-61.
 49. Joyce PR, Mulder RT, Cloninger CR. Temperament predicts clomipramine and desipramine response in major depression. *J Affect Disord.* 1994;30(1):35-46.