

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPECIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement par

Anna LEVY

Le 4 Novembre 2020

**Caractéristiques cliniques, biologiques, sociodémographiques et environnementales
associées à la survenue d'effets indésirables sous traitement antidépresseur
dans une cohorte de patients présentant un trouble dépressif résistant**

Directeur de thèse : Docteur Antoine YRONDI

JURY

Monsieur le Professeur Christophe ARBUS	Président
Monsieur le Professeur Laurent SCHMITT	Assesseur
Monsieur le Docteur Antoine YRONDI	Assesseur
Monsieur le Docteur Simon TAÏB	Assesseur
Monsieur le Docteur Radoine HAOUI	Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019
Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.		
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques		
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard		
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean		
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis		
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves		
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques		
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche		
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis		
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves		
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul		
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François		
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude		
		Professeurs Emérites	
		Professeur ADER Jean-Louis	
		Professeur ALBAREDE Jean-Louis	
		Professeur ARBUS Louis	
		Professeur ARLET Philippe	
		Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
		Professeur BOCCALON Henri	
		Professeur BOUTAULT Franck	
		Professeur BONEU Bernard	
		Professeur CARATERO Claude	
		Professeur CHAMONTIN Bernard	
		Professeur CHAP Hugues	
		Professeur CONTÉ Jean	
		Professeur COSTAGLIOLA Michel	
		Professeur DABERNAT Henri	
		Professeur FRAYSSE Bernard	
		Professeur DELISLE Marie-Bernadette	
		Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
		Professeur JOFFRE Francis	
		Professeur LAGARRIGUE Jacques	
		Professeur LARENG Louis	
		Professeur LAURENT Guy	
		Professeur LAZORTHES Yves	
		Professeur MAGNAVAL Jean-François	
		Professeur MANELFE Claude	
		Professeur MASSIP Patrice	
		Professeur MAZIERES Bernard	
		Professeur MOSCOVICI Jacques	
		Professeur MURAT	
		Professeur ROQUES-LATRILLE Christian	
		Professeur SALVAYRE Robert	
		Professeur SARRAMON Jean-Pierre	
		Professeur SIMON Jacques	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emille	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH Marielle

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Leïla

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Christophe ARBUS

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous suis reconnaissante pour votre engagement pédagogique auprès des internes du Diplôme d'Études Spécialisées et votre dynamisme au sein du Pôle Psychiatrie du Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse. Je vous remercie de votre réactivité et de votre grande disponibilité malgré les responsabilités qui vous incombent. Soyez assuré de ma considération et de tout mon respect.

Monsieur le Professeur Laurent SCHMITT

Je vous remercie de partager votre regard sur cette thèse, après m'avoir guidée et conseillée avec bienveillance depuis mes premières années d'externat. Je vous suis reconnaissante pour la pertinence de vos interventions, la richesse de vos enseignements théoriques et l'humanité de votre pratique clinique. Je vous prie de recevoir, à travers ce travail, le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Antoine YRONDI

Je te suis reconnaissante pour la confiance que tu m'as une nouvelle fois accordée en acceptant d'encadrer cette thèse, autant que pour la bienveillance et la compréhension dont tu as fait preuve à différentes étapes de mon parcours. Je te remercie également de l'intérêt que tu m'as témoigné, à travers le partage de tes connaissances cliniques, de ton expérience dans le domaine de la recherche et de ta rigueur scientifique. Sois assuré de ma gratitude et de tout mon respect.

Monsieur le Docteur Simon TAÏB

Au-delà de ta participation à ce jury de thèse, de ta grande disponibilité, et de l'attention dont tu as toujours témoigné pour les travaux auxquels j'ai eu la chance de participer, ton enthousiasme professionnel et ton exigence bienveillante ont su stimuler mon intérêt et aiguïser ma curiosité pour cette discipline. Je te remercie d'avoir accompagné mes premiers pas d'interne en psychiatrie.

Monsieur le Docteur Radoine HAOUI

Je vous remercie de siéger dans ce jury. Au cours de mon internat, j'ai été sensible à votre engagement pour la pratique d'une psychiatrie humaine autant qu'à l'accueil chaleureux que vous réservez aux internes sur le Centre Hospitalier Gérard Marchant. Je vous remercie en particulier de votre proximité et de votre disponibilité malgré l'étendue de vos responsabilités. Soyez assuré de ma reconnaissance et de tout mon respect.

Aux équipes médicales et paramédicales

À mes maîtres de stage

À mes co-internes et co-externes

À mes collègues infirmiers et aides-soignants

Aux cadres de santé, secrétaires et agents de service hospitalier

À ceux qui enrichissent la pratique d'une discipline humaine et relationnelle

À mes parents

À mon frère

À mes grands-parents

À ma famille

À Charlotte

À Axel

TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux et figures	3
Liste des abréviations	4
I. Introduction	5
I. 1. Contexte épidémiologique	5
I. 2. Trouble dépressif	5
I. 3. Trouble dépressif résistant	6
I. 4. Classification des niveaux de résistance	6
I. 5. Échec thérapeutique	6
I. 6. Effets indésirables	7
I. 7. Choix des paramètres d'intérêt	8
I. 8. Objectifs	8
II. Méthodes	9
II. 1. Patients	9
II. 2. Utilisation des données	9
II. 2. 1. Traitements	9
II. 2. 2. Effets indésirables	10
II. 2. 3. Statut psychiatrique	10
II. 2. 4. Caractéristiques liées au patient et à l'environnement	11
II. 2. 5. Données biologiques	11
II. 2. 6. Déclaration éthique	11
II. 3. Analyses statistiques	11
III. Résultats	13
III. 1. Caractéristiques de l'échantillon	13
III. 2. Caractéristiques socio-démographiques et psychopathologiques	14
III. 3. Antidépresseurs et stratégies thérapeutiques	15
III. 4. Effets indésirables	18
III. 5. Variables socio-démographiques	18
III. 5. 1. Âge	18
III. 5. 2. Sexe	19
III. 5. 3. Niveau d'éducation	19
III. 6. Statut psychopathologique et données psychométriques	19
III. 6. 1. Dépression	19
III. 6. 2. Anxiété	19

III. 6. 3. Estime de soi	20
III. 6. 4. Personnalité	20
III. 6. 5. Suicidalité	21
III. 6. 6. Fonctionnement	21
III. 7. Autres caractéristiques cliniques et environnementales	21
III. 7. 1. Traumatismes infantiles	21
III. 7. 2. Mode de vie et consommations	22
III. 7. 3. Biologie et inflammation	22
III. 8. Caractéristiques des épisodes dépressifs	22
III. 8. 1. Antécédents	22
III. 8. 2. Épisode actuel	22
III. 8. 3. Traitement antidépresseur	23
IV. Discussion	24
IV. 1. Principaux déterminants identifiés	24
IV. 1. 1. Âge	24
IV. 1. 2. Sexe	25
IV. 1. 3. Dépression	25
IV. 1. 4. Anxiété	26
IV. 1. 5. Personnalité et estime de soi	27
IV. 1. 6. Environnement : traumatismes et inflammation	28
IV. 1. 7. Caractéristiques des épisodes dépressifs	28
IV. 1. 8. Traitement antidépresseur	29
IV. 2. Intérêts de cette étude.....	30
IV. 3. Limites de ce travail.....	31
V. Conclusion	33
Bibliographie	34
Annexes	39

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1. Diagramme de flux

Tableau 1. Caractéristiques socio-démographiques et psycho-pathologiques des participants

Tableau 2. Traitements antidépresseurs, potentialisateurs et symptomatiques concomitants

A. Traitements en cours

B. Stratégies thérapeutiques

Tableau 3. Effets indésirables les plus fréquents

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AD	Antidépresseur
AH1	Antihistaminique H1
ANOVA	<i>Analysis of variance</i>
ANCOVA	<i>Analysis of covariance</i>
AP2G	Antipsychotique dit atypique ou de seconde génération
ATC	Antidépresseur tricyclique
ATHF	<i>Antidepressant Treatment History Form</i>
BAS	<i>(Tyrer) Brief Anxiety Scale</i>
BFI	<i>Big Five Inventory</i>
BZD	Benzodiazépine
CP	Caractéristiques psychotiques
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
CSSRS	<i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i>
CTQ	<i>Child Trauma Questionnaire</i>
DSM-V	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EDC	Épisode dépressif caractérisé
EGF	Échelle globale de fonctionnement
EI	Effet indésirable
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxydase
IMC	Indice de masse corporelle
IRSNA	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
MADRS	<i>Montgomery-Åsberg depression rating scale</i>
NASSA	Antagoniste des récepteurs α_2 adrénergiques
NT/AE	Normothymique ou antiépileptique
PRISE-M	<i>Patient Rated Inventory of Side Effects Modified</i>
QIDS	<i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology</i>
TDR	Trouble dépressif résistant
STAI-YA	<i>State-Trait Anxiety Inventory, forme YA</i>

I. INTRODUCTION

I. 1. Contexte épidémiologique

Avec une prévalence mondiale de plus de 264 millions de personnes, le trouble dépressif est une affection psychiatrique de plus en plus répandue et l'une des 3 principales causes d'invalidité dans le monde (nombre d'années de vie avec incapacité) (1,2), qui s'accompagne d'une souffrance individuelle psychique, physique, et de coûts socio-économiques élevés (3–5).

I. 2. Trouble dépressif

Par définition, l'épisode dépressif caractérisé (EDC) ne relève pas de fluctuations communes de l'humeur ou du « moral » et s'en distingue par la nécessité d'un diagnostic médical fondé sur les critères cliniques du DSM-V (6). Ces symptômes, observés pendant au moins 2 semaines, témoignent d'une rupture d'avec l'état antérieur et d'une altération de la qualité de vie du patient, encore entretenue par un taux élevé de comorbidités. En effet, le trouble dépressif ne relève d'un diagnostic isolé que dans un tiers des cas (7), et les pathologies associées, psychiatriques (au premier rang desquelles les troubles anxieux et abus de substances) ou somatiques (avec une élévation notamment de la morbidité cardiovasculaire (8,9)) voient leur pronostic péjoré en l'absence de prise en charge adaptée (10).

Le risque évolutif de récurrence (11), de chronicisation (12) et la persistance subsyndromique d'altérations du fonctionnement social, interpersonnel, ou professionnel – y compris après rémission clinique (13) – expliquent à leur tour la contribution du trouble dépressif à la charge globale des maladies (2,14).

En outre, si l'accès à des soins de qualité reste limité chez des patients mal ou sous-diagnostiqués, dont 75% à 95% ne bénéficient pas d'un traitement adapté dans les pays de faibles et moyens revenus (15), l'efficacité même de la prise en charge proposée reste partielle chez les patients traités (16). Malgré l'absence de consensus international définissant la dépression résistante, 60% des patients sous AD n'atteindront pas de rémission après une première ligne thérapeutique et 30% seront considérés « résistants » (16–18) après une deuxième ligne de traitement bien conduite, de toute classe pharmacologique (19), aux doses et durées appropriées (20).

I. 3. Trouble dépressif résistant

En pratique, différentes méthodes de classification ont été proposées pour tenter de caractériser le trouble dépressif résistant (TDR), estimé responsable de 50% du coût global de la dépression et à l'origine d'une consommation accrue des ressources médico-économiques disponibles (21,22). Confirmant cette hétérogénéité nosographique, une récente revue de la littérature (23) a par exemple montré que seuls 17% des échantillons de patients inclus dans les études interventionnelles portant sur le TDR remplissaient en réalité les critères ci-dessus, les plus communément admis pour sa définition opérationnelle.

I. 4. Classification des niveaux de résistance

Parmi les classifications proposées (24,25) le modèle de Thase et Rush (*Thase and Rush Staging Model*) s'intéresse à l'escalade thérapeutique mise en œuvre pour décrire 5 niveaux de « résistance » croissante, de l'échec d'un premier antidépresseur (AD) à celui d'une cure d'électroconvulsivothérapie, la dépression étant de plus considérée « réfractaire » après l'échec d'un AD tricyclique (niveau 3) (26). Le modèle de classification européen (*European Staging Model*) distingue les patients non-répondeurs des patients résistants, classés en 5 groupes suivant la durée de traitement, et individualise une catégorie de sujets « résistants chroniques » au-delà d'un an d'échec thérapeutique (27). Le modèle de l'Hôpital Général du Massachussets (*Massachusetts General Hospital Staging Model*) s'intéresse également aux stratégies de potentialisation, d'optimisation, d'association, et aux traitements non médicamenteux proposés (24). La classification de Maudsley (*Maudsley Staging method*) complète les paramètres précédents de caractéristiques propres à la maladie plutôt qu'au traitement, à savoir la durée et la sévérité des symptômes (28). Enfin, différentes versions de l'ATHF (*Antidepressant Treatment History Form*) se sont succédé (29,30) dont la plus récente distingue 6 niveaux de résistance croissante, considérés individuellement pour chaque AD, ou additionnés, sans pondération ni hiérarchisation des classes pharmacologiques, afin d'attribuer un score total à l'épisode actuel (25).

I. 5. Échec thérapeutique

Ainsi, même si ces modèles semblent à première vue hétérogènes, avec une validité et une *applicabilité* en pratique clinique limitées par un manque notable d'études conduites à cet effet (25,27), tous se rejoignent en réalité autour de la notion d'échec du traitement AD, qui occupe bien une place centrale dans la définition du TDR.

Or, le constat même de l'échec thérapeutique impose à son tour de s'assurer de l'adéquation de l'indication, de la posologie proposée et de la durée réelle d'administration, c'est-à-dire également de la pertinence du diagnostic de dépression et de la qualité de l'observance thérapeutique (31). En effet, la notion de « pseudo-résistance » (32,33) laisse entrevoir la difficulté de poser le diagnostic approprié, en raison notamment de la pluralité des sous-types de dépression (psychotique, saisonnière, atypique (6,34)) mais aussi de la possibilité d'une dépression secondaire à un autre traitement médicamenteux, à un abus de substance ou à une affection médicale générale (dysthyroïdie) (35). De la même manière, elle impose d'éliminer un diagnostic psychiatrique différentiel (trouble bipolaire de type II (36,37)) ou une affection sous-jacente qui seraient susceptible d'en entretenir les symptômes (trouble de la personnalité (38)).

En outre, la prescription d'un traitement à dose infra thérapeutique a été largement décrite comme cause de pseudo-résistance (32,38), et s'il est généralement admis de suivre la posologie recommandée, il semble nécessaire pour certains AD d'atteindre un dosage maximum avant de conclure à l'inefficacité de la molécule (39), voire pour d'autres de s'assurer de l'obtention d'une concentration plasmatique dans la fourchette thérapeutique en raison de variabilités à la fois inter et intra-individuelles (métaboliseurs rapides, inducteurs enzymatiques...) (24).

De la même manière, les recommandations varient concernant la durée de prescription, par exemple considérée suffisante pour parler d'échec de la molécule après 4 semaines dans la classification de Thase et Rush (26) là où d'autres articles considèrent une durée de 6 semaines comme « à peine suffisante » et de 10 semaines comme « plus substantielle » (24). Or, une durée de traitement inappropriée traduit tout autant une durée de prescription initiale inadéquate qu'une interruption précoce du médicament, qu'elle soit encadrée par le thérapeute ou relève d'un défaut d'observance du patient. Celui-ci atteindrait en effet une prévalence médiane de 53% dans les dépressions unipolaires (40) et pourrait en réalité concerner jusqu'à 20% des cas considérés à tort comme réfractaires ou résistants (27,35).

I. 6. Effets indésirables

Après l'inefficacité perçue de la molécule, la survenue d'effets indésirables (EI) se distingue parmi de nombreux paramètres d'influence (alliance thérapeutique de mauvaise qualité, psychoéducation défaillante... (38,41)) comme l'un des principaux déterminants de l'interruption anticipée du traitement (42,43). Bien que généralement sous-notifiés, peu étudiés, ou encore évalués dans des essais grevés de multiples biais méthodologiques (utilisation à court terme chez des sujets hautement sélectionnés) (44), leur prévalence a été estimée, selon leur nature, jusqu'à

un tiers des patients sous AD (45). De fait, même si pour certains la *crainte* d'EI semble davantage impliquée dans l'inobservance que leur *survenue* réelle (41), le temps moyen avant l'arrêt des traitements a pu être évalué dans le cadre d'une étude observationnelle, montrant une différence de 28 jours entre les patients malobservants n'ayant pas présenté (43 jours) et ayant présenté (15 jours) des EI sous AD (46). La survenue éventuelle d'EI doit donc être considérée dans l'évaluation préalable et personnalisée du rapport bénéfice/risque pour chaque patient, afin de proposer une prise en charge médicamenteuse dans les conditions les plus favorables à sa tolérance, son observance, et son efficacité.

I. 7. Choix des paramètres d'intérêt

Sur la base d'observations similaires, une étude néerlandaise menée chez des patients présentant un trouble dépressif (non résistant) s'est concentrée sur la nature, la prévalence, et les déterminants des EI perçus par les patients lors d'une utilisation à long terme en conditions écologiques (47). Les auteurs ont mis en évidence différents profils d'EI en fonction des classes pharmacologiques d'AD, et un nombre plus élevé d'EI rapportées par les patients les plus jeunes, avec une dépression plus sévère, un plus grand nombre de diagnostics psychiatriques concomitants, une posologie plus élevée et une durée plus courte d'utilisation. Cependant, si les quelques résultats disponibles concernent les patients présentant un épisode dépressif « tout venant », le manque de données probantes concernant le cas particulier du trouble dépressif résistant souligne la nécessité d'études plus spécifiques, conçues pour et menées dans de telles populations.

D'autres déterminants potentiels ont également été proposés, pour lesquels les données s'avèrent parfois discordantes – à l'image du niveau d'anxiété associé à l'EDC (48,49) – ou encore limitées au risque de mauvaise réponse au traitement. Se distinguent notamment l'intensité suicidaire, le nombre d'hospitalisations antérieures, les troubles de la personnalité comorbides (50), les antécédents de traumatisme infantile (51) ou encore l'inflammation biologique (52). Une attention particulière mérite donc également d'être portée à ces variables, tout en interrogeant leur association à la survenue d'EI.

I. 8. Objectif

L'objectif principal de ce travail est donc d'évaluer les caractéristiques cliniques, biologiques, pharmacologiques, mais aussi sociodémographiques et environnementales positivement ou négativement associées à la survenue d'EI dans une cohorte de patients présentant un trouble dépressif résistant, recevant différentes classes pharmacologiques de traitements AD.

II. MÉTHODES

II. 1. Patients

Tous les sujets inclus ont été adressés par leur médecin généraliste ou psychiatre traitant au réseau français de Centres Experts Dépression Résistante (13 centres de soins spécialisés répartis dans toute la France) où un psychiatre référent du Centre Expert s'est assuré du respect des critères et de la réalisation d'une évaluation complète, préalable à l'inclusion dans la cohorte faisant l'objet d'un suivi longitudinal.

Critères d'inclusion: patients chez lesquels a été posé un diagnostic de TDR d'après les critères du DSM-IV, ayant bénéficié d'une évaluation de l'intensité des symptômes (modérés à sévères, MADRS ≥ 20) et du niveau de résistance (classification de Thase et Rush ≥ 2), informés du déroulement du protocole d'évaluation, et ayant fourni leur consentement éclairé.

Critères d'exclusion: patients présentant un diagnostic de trouble bipolaire, de trouble psychotique, de trouble obsessionnel-compulsif, de troubles du comportement alimentaire avec un faible indice de masse corporelle (IMC < 15), de troubles somatoformes, de troubles de l'humeur liés à l'abus de substances psychoactives.

II. 2. Utilisation des données

Le fichier médical électronique partagé utilisé (e-Resistant Depression) regroupe un ensemble d'outils d'évaluation standardisés, destinés à l'exploration des dimensions psychiatrique, cognitive, métabolique et biologique, ainsi que des facteurs socio-environnementaux associés au TDR. Ceux-ci incluent notamment l'évaluation du fonctionnement quotidien, de l'exercice sportif, du régime alimentaire et des facteurs liés au stress, tels que les expériences traumatiques précoces. Dans le cadre de ce travail, une attention particulière a été accordée aux données collectées lors de l'inclusion des sujets (visite V0).

II. 2. 1. Traitements

L'utilisation passée et actuelle de traitements AD (nom, dose et quantité journalière) a été décrite (*Antidepressant Treatment History Form*), les données recodées, et les patients divisés en 7 groupes déterminés par la classe pharmacologique des AD administrés: 1. inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), 2. inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), 3. AD tricycliques (ATC), 4. antagonistes des récepteurs $\alpha 2$

adrénergiques (NASSA, de l'anglais *Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants*), 5. inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), 6. autre AD et 7. association d'au moins 2 AD.

Des sous-groupes ont également été réalisés au sein de ces derniers, fondés sur la stratégie thérapeutique élargie à l'utilisation de traitements potentialisateurs, qui ont permis de définir jusqu'à 6 catégories, selon les occurrences, pour chaque classe d'AD: 1. AD non potentialisé, 2. avec du lithium, 3. avec un normothymique ou un antiépileptique (NT/AE), 4. avec un antipsychotique dit « atypique » ou de seconde génération (AP2G), 5. avec un autre traitement à visée de potentialisation, 6. avec l'association d'au moins 2 potentialisateurs.

II. 2. 2. Effets indésirables

Les EI ont été renseignés dans la banque de données à partir du recueil réalisé à l'aide de l'échelle PRISE modifiée (*Patient Rated Inventory of Side Effects Modified* (PRISE-M)) permettant à la fois d'identifier les EI et d'évaluer la tolérance (0 : absent, 1 : tolérable, 2 : pénible) de chaque symptôme apparu au cours des 7 derniers jours dans les différents domaines interrogés (appareil gastro-intestinal, cardio-vasculaire, cutané, nerveux, sensoriel (yeux et oreilles) et urogénital, mais aussi sommeil, fonction sexuelle, et autres effets indésirables). Les données ont été recodées sur un mode binaire (0 : absent, 1 : présent) pour chaque symptôme documenté, afin de définir un score d'EI évaluant leur survenue en termes d'occurrences, c'est-à-dire indépendamment de la sévérité perçue.

II. 2. 3. Statut psychiatrique

L'évaluation du statut psychiatrique a été réalisée à travers le recueil d'éléments anamnestiques se rapportant aux épisodes dépressifs passés et actuel (*Mini International Neuropsychiatric Interview*, MINI) incluant l'âge au premier épisode, le nombre d'épisodes, d'épisodes résistants et d'hospitalisations, l'intensité des symptômes dépressifs auto (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology*, QIDS) ou hétéro-évaluée (*Montgomery-Åsberg depression rating scale*, MADRS), le niveau de résistance thérapeutique (ATHF), le niveau d'anxiété auto (*State-Trait Anxiety Inventory*, forme YA, STAI-YA), ou hétéro-évalué (*Tyrer Brief Anxiety Scale*, BAS), la suicidalité (*Measure of suicidal ideation*, ISF) mais aussi l'évaluation des troubles de la personnalité (*Big Five Inventory*, BFI) ou d'autres paramètres tels que l'estime de soi (échelle de Rosenberg).

II. 2. 4. Caractéristiques liées au patient et à l'environnement

Les facteurs étudiés incluent l'âge, le sexe, le niveau d'études, le niveau de fonctionnement (échelle globale de fonctionnement, EGF), l'exposition à un traumatisme infantile (*Child Trauma Questionnaire*, CTQ) et les habitudes de vie, à travers l'indice de masse corporelle (IMC) et les consommations associées (statut qualitatif de fumeur et tabagisme estimé en paquets-années).

II. 2. 5. Données biologiques

Les données issues de la biobanque incluent les résultats biologiques et métaboliques standards ainsi que les dosages du cortisol matinal et de la protéine C-réactive ultrasensible (CRP_{us}) évocateurs d'inflammation systémique.

II. 2. 6. Déclaration éthique

La base de données, y compris les données cliniques et la biobanque, ont été régulées et approuvées par un comité d'éthique (CNIL DR-2015-673) et tous les patients des centres experts ont reçu une information orale et écrite sur l'utilisation possible de leurs données à des fins de surveillance clinique, de traitement, et de recherche. Tout le matériel utilisé pour l'évaluation des sujets a été validé en langue française.

II. 3. Analyses statistiques

Le traitement statistique des données recodées a été effectué à l'aide des logiciels Excel® et Jamovi® version 1.0. Les analyses descriptives appliquées à l'échantillon ont utilisé les valeurs numériques et pourcentages pour les variables discrètes et catégorielles, les moyennes et écarts-types pour les variables continues.

À partir de ces dernières, des matrices de corrélation de Pearson incluant les paramètres pertinents au regard des données de la littérature ont été réalisées à titre exploratoire, afin de mettre en évidence l'éventuelle interaction entre les variables à l'étude et la survenue des EI documentés. Les corrélations étaient considérées significatives au niveau 0,05 (bilatéral). Des modèles de régression linéaire ont ensuite été proposés afin de préciser les relations entre les variables d'intérêt identifiées (variables indépendantes) et les données relatives aux EI (variables

dépendantes), et leurs effets ont été corrigés par les paramètres socio-démographiques et psychométriques sélectionnés (âge, sexe, intensité symptomatique hétéro-évaluée). Le seuil de significativité pour le risque de première espèce était fixé à 0,05. De la même manière, des tests paramétriques de Student (t-tests) et des analyses de variance (ANOVA, de l'anglais *analysis of variance*) ont été réalisés afin d'étudier les variables catégorielles. Des analyses de covariance (ANCOVA, de l'anglais *analysis of covariance*) ont également permis d'ajuster et de corriger les résultats par les paramètres précédents.

Dans les deux cas, les analyses se sont intéressées à la survenue globale des EI rapportés ainsi qu'au profil des EI observés, à l'échelle des 9 domaines d'EI interrogés d'une part et de l'ensemble des 32 items individualisés d'autre part. À chaque niveau, la procédure de contrôle du taux de fausses découvertes de Benjamini-Hochberg a été appliquée (*false discovery rate* (FDR) fixé à 0,05) et les valeurs « p » (ou *p-values*) des tests post-hoc ont été corrigés par la méthode adaptée (correction de Tukey ou de Bonferonni) après vérification de l'homogénéité des variances (test de Levene), afin de contrôler la robustesse des analyses. Les valeurs rapportées correspondent donc aux résultats obtenus, le cas échéant, après réalisation l'ensemble des corrections appropriées.

III. RÉSULTATS

III. 1. Caractéristiques de l'échantillon

Les données renseignées par les Centres Experts regroupaient les paramètres recueillis à l'inclusion auprès de 304 patients. Parmi ceux-ci, les informations relatives aux traitements étaient indisponibles pour 39 sujets et insuffisamment précises dans 54 cas, tandis que 74 patients ne recevaient aucun AD à V0. Les données relatives aux EI étaient également indisponibles pour 27 sujets et incomplètes dans 1 cas. Après exclusion d'1 doublon, et respectivement de 167 puis de 28 patients, l'échantillon se composait donc d'un ensemble de données exploitables pour 108 participants, bénéficiant d'au moins un AD et d'une évaluation des EI à V0. **Figure 1.**

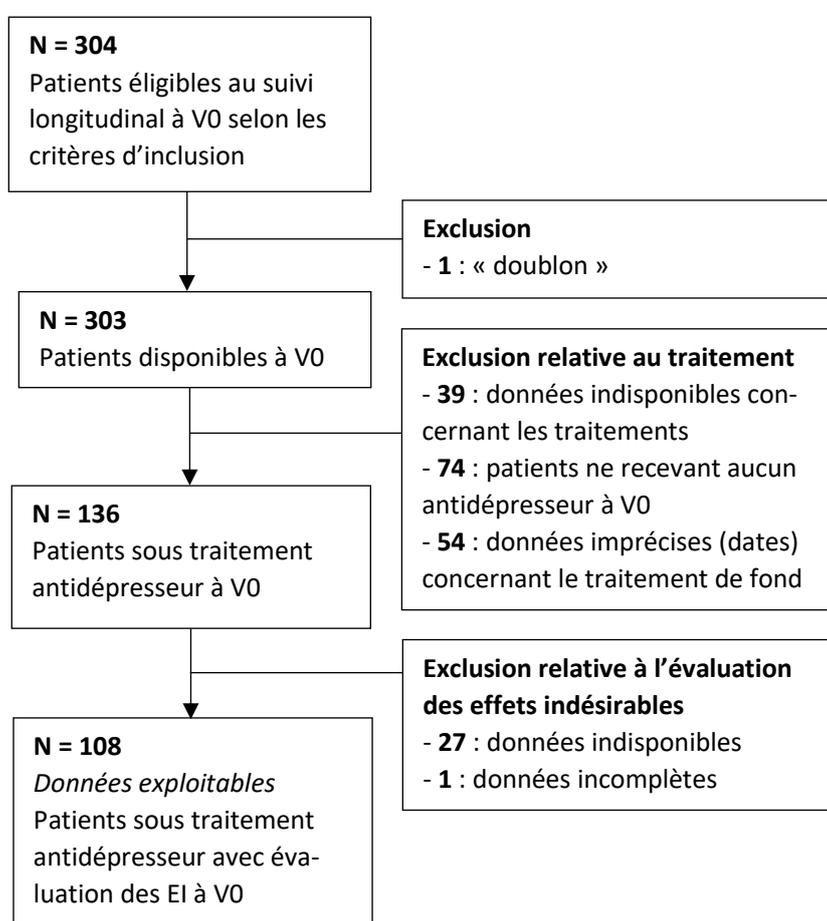


Figure 1. Diagramme de flux

III. 2. Caractéristiques socio-démographiques et psychopathologiques

Les principales caractéristiques socio-démographiques et psycho-pathologiques des participants sont présentées dans le **Tableau 1**. L'échantillon était composé de 108 sujets et à 62% féminin, avec une moyenne d'âge observée de $53,1 \pm 13,7$ ans et un niveau d'études moyen de $14,6 \pm 3,61$ ans à compter de la classe préparatoire. Les patients dont les caractéristiques cliniques étaient renseignées rapportaient une moyenne de $3,96 \pm 3,37$ épisodes dépressifs caractérisés antérieurs à l'épisode actuel, dont le premier avait été diagnostiqué à un âge moyen de $40,6 \pm 15,6$ ans, et $1,52 \pm 1,00$ épisodes résistant à au moins 2 AD. Selon les critères du DSM-IV, l'intensité de l'épisode actuel était évaluée légère dans 1,8% des cas, modérée dans 17,9% des cas, et sévère dans 80,4% des cas, cette dernière catégorie incluant les EDC sévères sans caractéristiques psychotiques (CP) (64%) ainsi que les EDC sévères avec CP congruentes (14,3%) et non congruentes à l'humeur (1,8%). Cliniquement, 83,9% des EDC ne relevaient d'aucun autre spécificateur, tandis que 14,3% des patients présentaient des symptômes mélancoliques, et 1,8% des caractéristiques atypiques. La durée de l'épisode actuel excédait 2 ans dans 53,6% des cas, rejoignant la définition de chronicité du trouble dépressif, et le délai médian avant introduction d'un traitement à visée antidépressive était de 4 (0 – 364) semaines.

Tableau 1. Caractéristiques socio-démographiques et psycho-pathologiques des participants

Sexe des patients inclus	N = 108
Femmes/Hommes	67/41
% Femmes	62
Âge des patients inclus	N = 108
Moyenne (DS)	53,1 (13,7)
Minimum – maximum	22 – 84
Niveau d'études	N = 99
Moyenne en années (DS)	14,6 (3,61)
Âge au diagnostic du premier EDC	N = 58
Moyenne (DS)	40,6 (15,6)
Minimum – maximum	18 – 83
Nombre d'EDC antérieurs	N = 56
Moyenne (DS)	3,96 (3,37)
Minimum – maximum	1 – 20
Nombre d'EDC antérieurs résistant à ≥ 2 AD	N = 54
Moyenne (DS)	1,52 (1,00)
Minimum – maximum	0 – 7
Caractéristiques de l'EDC actuel *	N = 56
Léger (N, %)	1 (1,8%)
Modéré (N, %)	10 (17,9%)
Sévère sans CP (N, %)	36 (64,3%)
Sévère avec CP congruentes (N,%)	8 (14,3%)
Sévère avec CP non congruentes (N,%)	1 (1,8%)
Autres caractéristiques de l'EDC actuel	N = 56
EDC avec caractéristiques atypiques (N, %)	1 (1,8%)
EDC avec caractéristiques mélancoliques (N, %)	8 (14,3%)
EDC non mélancolique, atypique, catatonique	47 (83,9%)
Durée de l'EDC actuel	N = 56
Durée totale ≥ 2 ans (chronicité)	30 (53,6%)
Durée avant instauration d'un AD	N = 41
En semaines, médiane, DS	4 (80,8)
Minimum – maximum	0 – 364

AD : antidépresseur ; CP : caractéristiques psychotiques ; DS : déviation standard ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; N = effectif ; * selon la classification du DSM-IV

III. 3. Antidépresseurs et stratégies thérapeutiques

Concernant l'usage d'AD à V0 (**Tableau 2**) 25,9% des patients recevaient un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, incluant les molécules suivantes : Duloxétine, Milnacipran et Venlafaxine ; 20,4% un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (Citalopram, Escitalopram, Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline, Fluvoxamine) ; 17,6% un AD tricyclique ou imipraminique (Amitriptyline, Amoxapine, Clomipramine, Dolusépine,

Doxépine, Imipramine, Maprotiline) ; 5,6% un antagoniste α_2 adrénergique (Miansérine, Mirta-zapine) ; 3,7% un inhibiteur de la monoamine oxydase (Iproniazide, Moclobémide, Phénelzine, Tranylcypromine) ; et 2,8% une autre molécule à visée antidépressive (Agomélatine, Bupropion, Vortioxétine, Tianeptine) ; tandis que les 24,1% restant s'étaient vu prescrire l'association d'au moins 2 AD. De plus, 50,1% des patients bénéficiaient de stratégies d'augmentation du traitement de fond par co-prescription d'un potentialisateur, impliquant pour 27,8% l'administration d'un antipsychotique dit atypique ou de seconde génération indépendamment d'un traitement symptomatique associé de même classe (Amisulpride, Aripiprazole, Clozapine, Olanzapine, Quétiapine Rispéridone), pour 9,3% de normothymiques ou antiépileptiques (Lamotrigine, Prégabaline, Topiramate, Valproate, Valpromide), pour 7,4% de Lithium, pour 1,9% d'un *autre* potentialisateur (Buspirone, Méthylphénidate, Modafinil, Pramipexol), et pour les 4,6% restant de l'association d'au moins 2 des molécules précédentes (incluant les hormones thyroïdiennes en association: Lévothyroxine, Liothyroxine). Le détail des traitements potentialisateurs pour chaque classe d'AD est également présenté dans le **Tableau 2**.

En outre, 55,5% des patients avaient recours à un traitement symptomatique concomitant, s'agissant d'une benzodiazépine ou « Z-drug » apparentée (BZD) pour 32,4% d'entre eux ; d'un antipsychotique (AP) pour 2,8% ; d'un antihistaminique H1 (AH1) pour 1,9% ; de l'association entre BZD et AP pour 4,6% ; et de l'association entre BZD et AH1 pour 3,7% (dates de prise incomplètement renseignées pour 11,1%).

Tableau 2. Traitements antidépresseurs, potentialisateurs et symptomatiques concomitants

Traitement antidépresseur (N, %)	N = 108	Traitement de fond	N = 108
ISRS	22 (20,4%)	ISRS (N, %)	22 (20,4%)
IRSNA	28 (25,9%)	Non potentialisé	12 (11,1%)
ATC	19 (17,6%)	Avec NT/AE	2 (1,9%)
NASSA	6 (5,6%)	Avec AP2G	6 (5,6%)
IMAO	4 (3,7%)	Avec ≥ 1 autre TP	1 (0,9%)
Autre antidépresseur	3 (2,8%)	Avec ≥ 2 TP	1 (0,9%)
Association ≥ 2 AD	26 (24,1%)	IRSNA (N, %)	28 (25,9%)
Traitement potentialisateur (N, %)	N = 108	Non potentialisé	16 (14,8%)
Aucun	53 (49,1%)	Avec lithium	4 (3,7%)
Lithium	8 (7,4%)	Avec NT /AE	3 (2,8%)
NT/AE	10 (9,3%)	Avec AP2G	3 (2,8%)
AP2G	30 (27,8%)	Avec ≥ 1 autre TP	1 (0,9%)
Autre potentialisateur	2 (1,9%)	Avec ≥ 2 TP	1 (0,9%)
Association ≥ 2 TP	5 (4,6%)	ATC (N, %)	19 (17,6%)
Traitement symptomatique (N, %)	N = 108	Non potentialisé	10 (9,3%)
Aucun	48 (44,4%)	Avec NT/AE	1 (0,9%)
Antihistaminique	2 (1,9%)	Avec AP2G	8 (7,4%)
Antipsychotique	3 (2,8%)	NASSA (N, %)	6 (5,6%)
Benzodiazépine/Z-drug	35 (32,4%)	Non potentialisé	1 (0,9%)
Association BZD et AH1	4 (3,7%)	Avec lithium	3 (2,8%)
Association BZD et AP	5 (4,6%)	Avec AP2G	2 (1,9%)
Traitement <i>non précisé</i>	11 (10,2%)	IMAO (N, %)	4 (3,7%)
		Non potentialisé	3 (2,8%)
		Avec AP2G	1 (0,9%)
		Autre AD (N, %)	3 (2,8%)
		Non potentialisé	1 (0,9%)
		Avec NT/AE	1 (0,9%)
		Avec AP2G	1 (0,9%)
		Association de ≥ 2 AD (N, %)	26 (24,1%)
		Non potentialisés	10 (9,3%)
		Avec lithium	1 (0,9%)
		Avec NT/AE	3 (2,8%)
		Avec AP2G	9 (8,3%)
		Avec ≥ 2 TP	3 (2,8%)

A. Traitements en cours

B. Stratégies thérapeutiques

AD : antidépresseur ; AH1 : antihistaminique de type H1, AP : antipsychotique ; AP2G : antipsychotique de deuxième génération ; ATC : antidépresseur tricyclique ou imipraminique, BZD : benzodiazépine ou Z-drug ; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase ; IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; NASSA : antagoniste α_2 adrénergiques ; NT/AE : normothymique ou antiépileptique ; TP : traitement potentialisateur

III. 4. Effets indésirables

Le score moyen à l'échelle d'effets indésirables était de $13,3 \pm 5,42$ points parmi les 108 participants, pour un total théorique variant entre 0 et 31 points. Quatre des 32 EI explorés étaient rapportés avec une fréquence supérieure à 80% et 7 avec une fréquence supérieure à 60%, à savoir, par nombre d'occurrences décroissant: des troubles de la concentration (90,7%), une asthénie (87,1%), une diminution perçue de l'énergie (86,1%), une anxiété (83,4%), une xérostomie (68,5%), un malaise général (67,6%), une perte du désir sexuel (63,9%) et des troubles de l'érection (61% des 41 patients masculins), rapportés dans le **Tableau 3**.

Tableau 3. Effets indésirables les plus fréquents

Rang	Effet indésirable	Parmi N	Occurrence (N,%)	Score EI (moy, DS)
1	Autres troubles : concentration	N = 108	98 (90,7%)	0,907 (0,291)
2	Autres troubles : fatigue		94 (87,1%)	0,870 (0,337)
3	Autres troubles : diminution de l'énergie		93 (86,1%)	0,861 (0,347)
4	Autres troubles : anxiété		90 (83,3%)	0,833 (0,374)
5	Troubles gastro-intestinaux : bouche sèche		74 (68,5%)	0,685 (0,467)
6	Autres troubles : malaise général		73 (67,6%)	0,676 (0,470)
7	Fonction sexuelle : perte du désir sexuel		69 (63,9%)	0,639 (0,483)
8	Fonction sexuelle : troubles de l'érection	N = 41 (H)	25 (61,0%)	0,610 (0,494)

DS = déviation standard ; H = hommes ; Moy = moyenne ; N = effectif

III. 5. Variables socio-démographiques

III. 5. 1. Âge

Les patients âgés de 40 à 60 ans présentaient un score total d'EI plus élevé que ceux des tranches d'âge inférieure (tendance non significative) et supérieure ($DM = 4,00 \pm 1,11$; $p = 0,001$), avec une diminution globale des EI chez les plus de 60 ans maintenue après corrections, en l'absence toutefois de relation linéaire observée entre l'âge et le score total d'EI. Un résultat similaire était retrouvé parmi les différents domaines d'EI interrogés, avec davantage d'EI non spécifiques d'organes rapportés chez les 40-60 ans que dans les classes d'âge inférieure (tendance non significative) et supérieure ($DM = 1,39 \pm 0,337$; $p < 0,001$). À l'échelle des 32 items toutefois, seule la survenue de céphalées restait significativement associée aux catégories d'âge après correction, avec en particulier une sur-notification des maux de tête chez les 40-60 ans par rapport aux plus de 60 ans ($DM = 0,370 \pm 0,101$; $p = 0,001$).

III. 5. 2. Sexe

Le sexe des patients n'était pas associé à une variation du score total d'EI, mais une influence significative du genre était tout de même retrouvée au sein des domaines explorés, avec des troubles des fonctions sexuelles plus fréquemment rapportés par les sujets de sexe masculin ($DM = 1,06 \pm 0,201$; $p < 0,001$).

III. 5. 3. Niveau d'éducation

En revanche, les différentes analyses impliquant le niveau d'éducation des participants ne montraient aucune corrélation avec la survenue d'EI.

III. 6. Statut psychopathologique et données psychométriques

III. 6. 1. Dépression

L'intensité de la symptomatologie dépressive hétéro-évaluée, estimée par le score à l'échelle MADRS, présentait une corrélation positive significative avec la survenue globale d'EI, maintenue après correction ($\beta = 0,2291$; $p = 0,017$) et plus accessoirement de troubles de la concentration ($\beta = 0,400$; $p < 0,001$). Un effet similaire était retrouvé sur le score total d'EI pour l'intensité dépressive auto-évaluée à l'aide de l'inventaire QIDS ($\beta = 0,464$; $p < 0,001$), qui s'accompagnait d'une augmentation significative des EI rapportés dans les domaines digestif ($\beta = 0,2299$; $p = 0,019$), cardiovasculaire ($\beta = 0,22793$; $p = 0,004$), cutané ($\beta = 0,3392$; $p < 0,001$), neurologique ($\beta = 0,2820$; $p = 0,004$), et des *autres* EI ($\beta = 0,4141$; $p < 0,001$). En particulier, les patients avec un score plus élevé à la MADRS se plaignaient plus volontiers de céphalées ($\beta = 0,260$; $p = 0,007$), de xérodermie ($\beta = 0,3056$; $p = 0,002$) mais aussi de malaise général ($\beta = 0,28577$; $p = 0,003$), d'asthénie ($\beta = 0,3537$; $p < 0,001$), et de diminution de l'énergie ($\beta = 0,3788$; $p < 0,001$).

III. 6. 2. Anxiété

L'élévation du score obtenu à l'hétéro-questionnaire d'anxiété BAS était associé à celle du score total d'EI ($\beta = 0,4409$; $p < 0,001$) traduisant une augmentation des symptômes rapportés dans les domaines cardiovasculaire ($\beta = 0,3665$; $p < 0,001$), cutané ($\beta = 0,2904$; $p = 0,006$), sensoriel ($\beta = 0,4775$; $p < 0,001$), du sommeil ($\beta = 0,2360$; $p = 0,024$) et des *autres* EI (β

= 0,03807 ; $p < 0,001$). Parmi ceux-ci, une surreprésentation des nausées et vomissements ($\beta = 0,2493$; $p = 0,019$), des palpitations ($\beta = 0,35790$; $p < 0,001$), des vertiges ($\beta = 0,2380$; $p = 0,025$), des douleurs thoraciques ($\beta = 0,2174$; $p = 0,045$), des céphalées ($\beta = 0,30725$; $p = 0,004$), du prurit ($\beta = 0,3101$; $p = 0,004$), de la vision floue ($\beta = 0,3439$; $p = 0,001$), des acouphènes ($\beta = 0,3528$; $p = 0,001$), des dyssomnies d'endormissement ($\beta = 0,255$; $p = 0,015$) mais aussi de l'anxiété ($\beta = 0,36585$; $p < 0,001$), de l'impression de malaise général ($\beta = 0,3124$; $p = 0,003$), de l'agitation ($\beta = 0,3625$; $p < 0,001$), et de l'asthénie ($\beta = 0,2792$; $p = 0,007$) était retrouvée chez les patients les plus anxieux. De la même manière, un niveau supérieur d'anxiété-état mis en évidence à l'auto-questionnaire STAI-YA présentait une corrélation significative avec l'augmentation de la notification d'EI globale ($\beta = 0,3152$; $p = 0,002$), concernant en particulier les EI non spécifiques d'organes (ou *autres* EI) ($B = 0,08237 \pm 0,0149$; $\beta = 0,4990$; $p < 0,001$), avec une augmentation associée de l'anxiété ($\beta = 0,4256$; $p < 0,001$), de l'impression de malaise général ($\beta = 0,3237$; $p = 0,001$), de l'agitation ($\beta = 0,390$; $p < 0,001$), et de l'asthénie ($\beta = 0,2878$; $p = 0,004$), encore doublée d'une perte d'énergie ($\beta = 0,2497$; $p = 0,015$).

III. 6. 3. Estime de soi

L'élévation du score à l'échelle de Rosenberg était négativement corrélée à la survenue d'EI. En d'autres termes, une diminution du score d'estime de soi était associée à une augmentation du score d'EI total ($\beta = -0,2852$; $p = 0,020$) mais aussi des EI non spécifiques des différents domaines ($\beta = -0,36448$; $p = 0,003$) et en particulier de l'anxiété ($\beta = -0,3886$; $p = 0,001$), de l'impression de malaise général ($\beta = -0,2569$; $p = 0,040$), et de l'asthénie ($\beta = -0,4235$; $p < 0,001$).

III. 6. 4. Personnalité

Parmi les 5 dimensions de personnalité explorées, incluant les traits d'agréabilité, d'extraversion, d'ouverture, de conscienciosité et de névrosisme, seuls les derniers, associés à une plus forte labilité émotionnelle, présentaient une association significative avec la survenue d'EI. L'effet était retrouvé au niveau du score global ($\beta = 0,2938$; $p = 0,002$), mais aussi des troubles uro-génitaux ($\beta = 0,2566$; $p = 0,009$) et non spécifiques d'organes ($\beta = 0,3892$; $p < 0,001$), avec une augmentation rapportée des troubles de l'urination ($\beta = 0,3277$; $p < 0,001$), de l'anxiété ($\beta = 0,4384$; $p < 0,001$), du malaise général ($\beta = 0,2857$; $p = 0,004$), de l'agitation ($\beta = 0,2649$; $p = 0,007$), et de la fatigue ($\beta = 0,3364$; $p < 0,001$).

III. 6. 5. Suicidalité

Le score d'intentionnalité suicidaire à l'ISF montrait une corrélation positive avec la survenue globale d'EI ($\beta = 0,2415$; $p = 0,023$), avec une augmentation rapportée des symptômes digestifs ($\beta = 0,3077$; $p = 0,004$), cardiovasculaires ($\beta = 0,2254$; $p = 0,039$) et cutanés ($\beta = 0,2216$; $p = 0,041$), en l'absence toutefois d'items plus spécifiquement individualisés.

III. 6. 6. Fonctionnement

Aucune association n'était retrouvée à un niveau significatif entre le fonctionnement global de l'individu, évalué à l'aide de l'échelle EGF, et l'évaluation globale des EI, mais une corrélation négative était tout de même mise en évidence entre la qualité du fonctionnement et la notification de troubles digestifs ($\beta = -0,2211$; $p = 0,046$), avec une augmentation en particulier des plaintes de xérostomie chez les patients présentant un niveau de fonctionnement moins satisfaisant ($\beta = -0,3332$; $p = 0,003$).

III. 7. Autres caractéristiques cliniques et environnementales

III. 7. 1. Traumatismes infantiles

Plusieurs composantes du questionnaire CTQ – à savoir le score total ainsi que 3 des 5 sous-scores définis – présentaient une association significative avec la notification d'EI, en particulier dans les domaines sexuel et émotionnel. En effet, le score total montrait une corrélation positive avec la survenue globale d'effets secondaires ($\beta = 0,302$; $p = 0,002$), mais aussi de symptômes cutanés ($\beta = 0,2163$; $p = 0,028$), uro-génitaux ($\beta = 0,2692$; $p = 0,006$), ainsi que d'*autres* EI ($\beta = 0,3229$; $p < 0,001$). À l'échelle des différents items, les antécédents traumatiques s'accompagnaient en particulier d'une diminution du désir sexuel ($\beta = 0,3142$; $p = 0,001$) et d'une prise de poids ($\beta = 0,3192$; $p = 0,001$). De la même manière, les antécédents d'abus sexuel étaient corrélés avec le score total d'EI ($\beta = 0,211$; $p = 0,029$) et un résultat similaire était observé sur le plan émotionnel, avec une corrélation entre les antécédents d'abus et la survenue d'EI à la fois globale ($\beta = 0,3360$; $p < 0,001$) et dans les domaines cardiovasculaire ($\beta = 0,2250$; $p = 0,02$), cutané ($\beta = 0,1984$; $p = 0,045$), sensoriel ($\beta = 0,25879$; $p = 0,010$), du sommeil ($\beta = 0,2034$; $p = 0,032$), ainsi que des *autres* EI ($\beta = 0,2966$; $p = 0,002$), sans qu'un item ne s'en démarque en particulier. Une association était également retrouvée entre les antécédents de négligences émotionnelles et les symptômes non spécifiques d'organes ($\beta = 0,2625$; $p = 0,007$),

malgré l'absence de corrélation avec le score total d'EI. À noter également que ni les abus ni les négligences physiques ne permettaient d'obtenir de tels résultats.

III. 7. 2. Mode de vie et consommations

L'indice de masse corporelle et les catégories d'IMC définies par l'OMS ne semblaient pas présenter d'association avec les EI. De même, le statut du patient vis-à-vis du tabac (fumeur actuel, ex-fumeur, non-fumeur) tout comme la quantification de sa consommation tabagique, exprimée en paquets années, ne permettaient pas de dégager d'association significative avec la notification d'EI.

III. 7. 3. Biologie et inflammation

Aucune corrélation n'était mise en évidence entre la notification d'EI et les marqueurs biologiques de l'inflammation systémique, parmi lesquels le dosage du cortisol matinal et de la CRPus.

III. 8. Caractéristiques des épisodes dépressifs

III. 8. 1. Antécédents

L'âge des patients lors du diagnostic du premier EDC semblait inversement corrélé à la survenue de gênes ou de douleurs thoraciques, plus souvent rapportées par des patients ayant présenté un premier EDC plus précoce ($\beta = -0,3347$; $p = 0,043$). En revanche, le nombre d'épisodes dépressifs, d'épisodes dépressifs résistants ou d'hospitalisations antérieures ne permettaient pas de retrouver d'effet similaire.

III. 8. 2. Épisode actuel

Ni le niveau de résistance thérapeutique tel que défini par le score total à l'ATHF, ni les caractéristiques cliniques (spécificateurs du DSM-IV ou autres catégories: mélancolique, atypique), ni la notion de chronicité de l'épisode actuel ne présentaient d'association avec les scores d'EI explorés.

III. 8. 3. Traitement antidépresseur

Le délai entre le diagnostic de l'épisode et l'introduction d'un traitement à visée antidépressive ne montrait aucun résultat significatif. Enfin, aucune différence n'était retrouvée entre les 7 groupes de traitement quant à la survenue d'EI, en dehors d'une surreprésentation des tremblements chez les patients se voyant administrer une association d'AD par rapport aux sujets sous traitement sérotoninergique ($DM = -36390 \pm 0,113$; $p = 0,014$).

IV. DISCUSSION

IV. 1. Principaux déterminants identifiés

À notre connaissance, il s'agit donc de la première étude observationnelle s'intéressant aux déterminants de la survenue d'EI sous AD dans une cohorte de patients présentant un TDR. Dans ces conditions, la survenue d'EI semblait donc être influencée par la catégorie d'âge et plus secondairement par le sexe des participants. Les scores d'EI étudiés montraient une association positive avec l'intensité de la symptomatologie anxieuse, dépressive et suicidaire, ainsi qu'avec la présence de traits de personnalité émotionnellement labile et d'antécédents de traumatismes infantiles, en particulier sexuels (abus) ou émotionnels (abus et négligences). À l'inverse, la notification d'EI était négativement associée au niveau d'estime de soi, ou plus ponctuellement à l'évaluation du fonctionnement global. Un âge moins avancé au diagnostic du premier épisode semblait également corrélé à une augmentation du nombre d'EI rapportés.

IV. 1. 1. Âge

Les premiers déterminants mis en évidence relevaient donc de paramètres socio démographiques. Dans les populations de personnes âgées, le trouble dépressif se surajoute aux modifications physiologiques et métaboliques associées au vieillissement, chez des sujets souvent polyopathologiques et polymédiqués (53), sensibles à la pharmacotoxicité des psychotropes (54) et prédisposés au développement d'EI (55). Paradoxalement, dans l'échantillon étudié, la notification des EI était moins élevée chez les patients de plus de 60 ans que dans la tranche d'âge inférieure pour le score d'EI global, le score d'EI non spécifiques d'organes et la survenue de céphalées. Si des EI suffisamment sévères pour motiver l'arrêt des AD étaient plus volontiers retrouvés chez les plus de 60 ans dans un service de consultations ambulatoires (56), les résultats de notre étude rejoignaient bien ceux de la cohorte de Bet et al., qui expliquaient cette différence, pour les EI spécifiques de classe (incluant les céphalées), par la sénescence du système sérotoninergique (47,57). Cela étant, des EI spécifiques ont aussi été identifiés sous traitement AD (risque d'hyponatrémie, d'ostéoporose, de fracture ou de chute (53,58)) qui semblent davantage retrouvés chez les personnes âgées (59). N'ayant pas été recherchés dans cette étude, leur existence pourrait donc également expliquer les observations précédentes et suggérer une influence de l'âge, sinon sur leur fréquence réelle de survenue, au moins sur le *profil* des EI observés sous AD.

IV. 1. 2. Sexe

Une influence du sexe était également retrouvée, qui semblait se limiter – à un niveau significatif – aux troubles des fonctions sexuelles, davantage représentés chez les hommes. Bien que non robustes après corrections pour comparaisons multiples, ceux-ci faisaient état d'une augmentation des troubles du désir et de l'orgasme, tandis que les troubles de l'érection, lorsqu'ils étaient rapportés à la population masculine, constituaient l'un des 8 EI les plus fréquents de l'échantillon. En population générale cependant, la prévalence des dysfonctions sexuelles semble supérieure chez les femmes, qu'il s'agisse de leur survenue globale (43% des femmes contre 31% des hommes (59)), ou plus spécifiquement du désir sexuel hypoactif (34,2% contre 15,0% (60)) et de l'anorgasmie (15,8% contre 10% (61)). Celles-ci seraient donc moins susceptibles de déclarer une différence sous pharmacothérapie par rapport à leur ligne de base. Dans le même temps, une étude sur les troubles sexuels induits par les AD a montré que ces dysfonctions étaient moins bien tolérées par les hommes, tandis que les femmes ménopausées (probablement surreprésentées au sein de la population féminine de notre échantillon, compte tenu de l'âge des participantes) considéraient les troubles sexuels induits par les traitements comme un problème « mineur », qu'elles « acceptaient » avec moins de difficultés que les autres patients (62). L'augmentation des troubles des fonctions sexuelles rapportées par les hommes dans cette étude, si elle reste significative, mériterait donc également d'être nuancée par l'ensemble des observations précédentes.

IV. 1. 3. Dépression

Parmi les résultats obtenus à l'aide des échelles psychométriques, l'intensité de la symptomatologie dépressive hétéro-évaluée présentait une corrélation positive avec le score d'EI global, à laquelle s'ajoutaient, pour l'intensité dépressive auto-évaluée, une association à la survenue d'EI dans 5 domaines ainsi qu'une sur-notification d'EI généraux (malaise, fatigue, diminution de l'énergie) et de symptômes plus spécifiques (xérodémie, céphalées). Ces résultats complètent les associations observées dans le cadre de l'EDC non résistant, avec un plus grand nombre d'EI rapporté par les patients présentant une dépression plus sévère, sans faire de distinction entre les classes d'AD (47) ou en ciblant plus spécifiquement les AD tricycliques (48) – voire même le lithium chez les patients bipolaires présentant un épisode de polarité dépressive (63). En outre, les observations de la cohorte britannique de Uher et al. (64) faisaient écho à celles de Rollman et al., à propos de patients présentant un EDC pris en charge par des AD tricycliques en soins primaires, chez lesquels les symptômes évocateurs d'EI tricycliques étaient

davantage observés chez les sujets non médiqués, c'est-à-dire *avant* qu'*après* l'introduction du traitement (48). Au-delà de la problématique du chevauchement symptomatique entre EI et EDC (spécifiquement contrôlée par Uher et al., en l'absence vérifiée de facteurs confondants entre EI et symptômes dépressifs) la diminution significative des EI au cours de la prise du traitement conforte dans les deux études l'hypothèse d'une association entre intensité dépressive et EI, que les auteurs expliquent par une augmentation de la sensibilité et de la focalisation attentionnelle orientée vers les signes d'inconfort observée chez les patients dépressifs (65). Hypothèse en accord avec les conclusions d'une récente méta-analyse, suggérant une différence de perception chez les patients dépressifs par rapport aux contrôles, plus marquée pour une stimulation faible qu'une douleur forte, et en particulier pour les stimulations intéroceptives – auxquelles pourraient donc s'apparenter les EI – qu'extéroceptives (66).

IV. 1. 4. Anxiété

Le niveau d'anxiété des participants était positivement corrélé à l'occurrence globale d'EI et au score obtenu dans 5 domaines, mais aussi, comparé aux autres variables étudiées, au plus grand nombre d'items identifiés. Contrairement à la cohorte de Bet et al., qui s'intéressait aux patients présentant « un trouble dépressif et/ou un trouble anxieux » (47), notre étude ne ciblait que les patients avec un trouble dépressif, *a fortiori* résistant. Mais ces différences à l'inclusion ne permettent pas de s'assurer de l'absence de trouble anxieux comorbide ou simplement de détresse anxieuse, volontiers associée à la dépression (6). Or, le diagnostic de trouble anxieux généralisé s'intéresse à la survenue de manifestations parmi 6 principales dont 4 (agitation, fatigue, troubles de la concentration et du sommeil) figurent dans l'échelle PRISE-M sous l'étiquette d'EI, tandis que celui de l'attaque de panique recherche 13 symptômes, dont 10 non strictement cognitifs, parmi lesquels 6 (palpitations, transpiration, tremblements, douleur ou gêne thoracique, nausées et vertiges) sont également retrouvés dans l'échelle PRISE-M (6). Précisément, 7 d'entre eux (palpitations, vertiges, nausées, troubles du sommeil, agitation, asthénie et anxiété) font partie des EI présentant une plus forte association avec le niveau d'anxiété des patients. Si cette corrélation se vérifie dans la littérature, concernant le nombre d'EI et le taux d'arrêt anticipé du traitement (48), ou le risque de récurrence dépressive précoce (67) et de mauvaise réponse thérapeutique chez les patients présentant un TDR (50), la question de l'étiologie de ces symptômes se pose d'autant plus qu'ils diminuent chez les patients traités plus longtemps par des AD (48) – c'est-à-dire des traitements qui ont également montré leur utilité dans la prise en charge des troubles anxieux (68). Par ailleurs, Maggo et al. n'ont pas retrouvé d'association significative entre l'anxiété auto-évaluée et la survenue d'EI motivant l'interruption ou

la diminution posologique du traitement (ISRS/IRNSA) (49). Pour expliquer un résultat considéré paradoxal, les auteurs ont suggéré qu'un haut niveau de détresse évalué dans l'échantillon global aurait pu estomper les différences relatives à l'anxiété par rapport aux témoins (effet plafond) ou encore que les prescripteurs, en conditions écologiques, auraient pu tenir compte des caractéristiques anxieuses des patients afin d'adapter leur prescription en amont – cette dernière hypothèse ne se vérifiant pas dans nos analyses, pourtant réalisées en conditions réelles.

IV. 1. 5. Personnalité et estime de soi

Parmi les 5 dimensions de personnalité étudiées, seule la composante « émotions négatives » définie par des traits de névrosisme et de labilité émotionnelle montrait une association positive avec la survenue d'EI, tandis que le niveau d'estime de soi était négativement associé aux symptômes rapportés. Mais si la contribution d'une faible estime de soi à la symptomatologie dépressive et aux perspectives thérapeutiques a été soulignée (69), peu de données semblent disponibles quant à leur corrélation avec les EI de ces traitements. Davantage d'auteurs se sont intéressés à l'implication des traits de personnalité dans cette association, avec des résultats parfois discordants dans la littérature. D'un côté, une étude rétrospective s'intéressant aux EI sous AD sérotoninergiques n'a pas retrouvé d'association entre les traits de névrosisme (NEO-FFI-3, *neuroticism*) et la survenue de symptômes motivant l'interruption ou la diminution posologique du traitement (49). Au contraire, un protocole plus ancien, mené en double aveugle chez des patients non dépressifs recevant un IMAO ou un placebo, a montré une corrélation positive significative entre les traits de névrosisme et la notification d'EI à *baseline* en l'absence de différence retrouvée entre les groupes (70). Ce dernier résultat fait aussi écho à la notion d'effet nocebo qui concernerait en particulier les plaintes générales non spécifiques (71). En effet, dans une méta-analyse concernant l'effet nocebo dans le traitement de la dépression, 63.9% des sujets sous placebo rapportaient au moins un EI et les traits de névrosisme étaient corrélés au nombre d'EI rapportés (36). À noter que des études similaires ont intéressé différentes spécialités médicales, qui confirment ces résultats en dehors du domaine psychiatrique, par exemple sous traitement antirétroviral chez les sujets infectés par le VIH (72) ou au cours d'un suivi longitudinal, toutes classes thérapeutiques confondues, dans une plus large cohorte populationnelle (73).

IV. 1. 6. Environnement : traumatismes et inflammation

Concernant les interactions avec l'environnement, les antécédents de traumatisme infantile étaient associés à la survenue d'EI en termes d'occurrence globale, dans différents domaines, et pour 2 items identifiés (CTQ total) : perte du désir sexuel et prise de poids. Les antécédents de maltraitance ayant par ailleurs été identifiés comme facteurs de risque d'obésité (74) et de troubles du comportement alimentaire (75) une attention particulière mérite donc d'être portée à ces patients lors de la prescription d'AD. Différents auteurs ont étudié la relation entre les antécédents traumatiques des patients sous AD et la réponse thérapeutique observée, mais sans s'intéresser à la survenue d'EI dans ces conditions. Par exemple, Williams et al. ont identifié les antécédents d'abus sexuels, émotionnels et physiques comme des facteurs limitant la réponse aux AD dans le cadre d'un EDC ultérieur, et suggéré que ces abus puissent avoir un effet spécifique impliquant des mécanismes neurobiologiques (76), immunitaires ou métaboliques (77) susceptibles d'influencer le cours de la dépression et la réponse thérapeutique. Des travaux plus récents ont exploré la piste de l'inflammation (78) chez les patients sous AD présentant des antécédents traumatiques, avec des résultats contradictoires (79,52), tandis qu'aucun effet des variations du cortisol ou de la CRPus n'était retrouvé, dans notre étude, sur la survenue d'EI.

IV. 1. 7. Caractéristiques des épisodes dépressifs

Concernant l'épisode actuel, aucune corrélation n'était retrouvée entre la survenue d'EI et les caractéristiques cliniques. À noter qu'aucune association n'a été observée entre la réponse thérapeutique et les différents sous-types de dépression dans le cadre du TDR (50), alors que les EDC avec caractéristiques mélancoliques ont montré un taux plus élevé de non-rémission chez les patients présentant un EDC non résistant (19). Parmi les paramètres relatifs aux antécédents – par ailleurs sujets de conclusions discordantes quant à une association avec les taux de réponse ou de rémission (50,80) – aucune corrélation n'était mise en évidence avec le nombre d'EDC antérieurs, ni avec le nombre d'épisodes résistants ou ayant motivé une hospitalisation, associés de leur côté à une plus grande résistance thérapeutique (19). Un jeune âge au diagnostic du premier épisode était aussi ponctuellement corrélé à une augmentation des notifications de gênes et douleurs thoraciques (sans résultat sur le score global), complétant les différences déjà identifiées entre les dépressions d'installation précoce et plus tardives, concernant les caractéristiques cliniques, psychiatriques ou psychosociales, et en particulier l'association avec la résistance thérapeutique (19).

IV. 1. 8. Traitement antidépresseur

Aucune association n'était mise en évidence pour le score de résistance au traitement évalué avec l'ATHF, qui ne représente pour autant qu'une parmi de nombreuses méthodes d'évaluation du niveau de résistance thérapeutique. Finalement, aucune différence n'était retrouvée entre les différentes classes d'AD, en dehors d'une sur-notification des tremblements chez les sujets sous association médicamenteuse par rapport aux monothérapies sérotoninergiques. À ce propos, les auteurs d'une méta-analyse comparant les occurrences de 18 EI entre 2 classes pharmacologiques (ISRS et ATC) chez les patients présentant un EDC non résistant ont conclu à l'absence de différence entre les groupes concernant le taux d'abandons motivés par les EI, tout en identifiant différents profils d'EI selon les classes (45). Chez des patients présentant des caractéristiques similaires, la comparaison des occurrences de 8 EI entre 4 groupes (ISRS, ATC, Venlafaxine, Mirtazapine) a toutefois permis à Bet et al. d'observer un plus grand nombre d'EI avec les ATC qu'avec les ISRS (47,81) mais sans retrouver les différences documentées par des articles antérieurs entre les autres groupes (82). Différents profils d'EI ont aussi été retrouvés dans l'étude néerlandaise entre les différentes molécules avec, par exemple, davantage d'effets anticholinergiques pour les ATC que pour les autres AD. Ces observations, pourtant reproductibles dans la littérature, n'étaient pas observées dans notre étude. Cette discordance pourrait s'expliquer par les différences dans les populations étudiées (EDC et TDR), mais aussi par le protocole choisi, impliquant l'exploration systématique des 9 domaines d'EI regroupés par appareils fonctionnels plutôt que par profil pharmacologique, ainsi que de l'ensemble des 32 items de l'échelle, au risque de diluer l'effet des EI les plus susceptibles de présenter des spécificités de classe par ceux des EI les plus transversaux. De plus, notre étude était réalisée dans des conditions de pratique réelle, non influencées par la temporalité des investigations. Les EI n'étaient pas recherchés à un temps t identique pour l'ensemble des participants, mais au moment de l'inclusion dans la cohorte, qui ne ciblait pas l'introduction du traitement étudié, parfois en cours depuis plusieurs mois. Cette hypothèse serait en accord avec les observations précédentes, selon lesquelles la notification d'un plus grand nombre d'EI était attendue à l'introduction du traitement, et tendrait à s'atténuer à l'usage prolongé (48), voire à la réintroduction d'une molécule déjà utilisée (tolérance) (47). De la même manière, les patients inclus n'avaient donc pas été assignés à un traitement et avaient déjà bénéficié de tentatives thérapeutiques infructueuses, de sorte qu'un AD préalablement proposé et mal toléré n'avait probablement pas été represcrit par le psychiatre référent, aussi susceptible d'avoir procédé aux autres ajustements nécessaires (posologie) afin d'en améliorer la tolérance.

IV. 2. Intérêts de cette étude

Bien que de taille modérée, l'échantillon étudié se composait, après traitement de la banque nationale de données et application de critères d'exclusion supplémentaires, de 108 patients relevant d'une prise en charge hyperspécialisée en soins tertiaires ou quaternaires. Malgré l'absence de groupe contrôle, le recrutement multicentrique opéré dans l'ensemble des 13 Centres Experts et l'observation d'une prise en charge naturaliste (c'est-à-dire laissée, pour chaque participant, à l'appréciation de son psychiatre référent), assure de refléter, en termes de pratiques, l'exercice médical sur l'ensemble du territoire et en conditions réelles, dans une perspective clinique quotidienne et centrée sur le patient.

Le score utilisé pour l'évaluation des EI, fondé sur le recueil réalisé à l'aide de l'échelle PRISE-M et recodé en termes d'occurrences simples, présente également un intérêt méthodologique notable. Tout d'abord, l'utilisation de scores dégagés du degré de sévérité symptomatique perçue permet de limiter d'éventuels biais liés à la subjectivité des participants (différences interindividuelles) et donc de renforcer, à travers la suppression d'un facteur confondant, les relations mises en évidence entre les variables étudiées et les EI rapportés.

De la même manière, la proposition avec l'échelle PRISE-M d'une période de temps limitée, au cours de laquelle les patients étaient invités à se remémorer les EI recherchés, permet de pallier une autre limite identifiée dans l'étude de Bet et al. (47). En minimisant les biais de rappel (à l'origine par exemple de la sur-notification d'un symptôme particulièrement inconfortable pourtant survenu à distance, ou de la sous-notification d'un symptôme actuel mais ne s'accompagnant que d'une gêne minime), elle participe également à la standardisation et à la reproductibilité des investigations réalisées.

En outre, qu'ils se proposent d'examiner les mécanismes biologiques des 3 EI les plus invalidants (83) ou de cibler les 8 EI les plus fréquemment rencontrés dans l'échantillon étudié (47), les quelques travaux s'intéressant aux déterminants des EI sous traitement AD semblent se limiter à un nombre de symptômes relativement restreint. Au contraire, au-delà des inconvénients mentionnés (comparaisons multiples et dilution de l'effet), la confrontation systématique de chaque variable étudiée à un score pour la survenue globale d'EI, à un score pour chacun des 9 domaines définis, et à un score pour chacun des 32 items explorés, nous a permis de prétendre à davantage d'exhaustivité tout en enrichissant les analyses d'une dimension multiscalaire.

IV. 3. Limites de ce travail

Le recours à l'échelle d'évaluation sélectionnée par les Centres Experts soulève toutefois la question de l'imputabilité des symptômes documentés par les patients, étudiés comme effets des AD, mais dont l'étiologie ne saurait être réellement affirmée. Si des précautions ont été prises lors du traitement préalable de la banque de données (vérification des dates d'introduction et d'arrêt des traitements, inclusion uniquement des renseignements associés à un traitement en cours au moment du recueil ou interrompu moins de 2 semaines avant cette date – c'est-à-dire, moins d'une semaine avant la période examinée par le questionnaire) la possibilité d'un chevauchement de certains items et des manifestations de la dépression (*Cf.* dépression) reste une question légitime (64,83). En effet, une liste de 10 symptômes a été identifiée par Goldberg et al. comme relevant d'une zone grise entre symptômes dépressifs et effets secondaires des AD (71), parmi lesquels 8 symptômes (modifications de l'appétit, variations pondérales, fatigue, troubles du sommeil, perte d'intérêt sexuel, troubles de la concentration, ralentissement psychomoteur, agitation) sont explicitement recherchés par l'échelle utilisée dans notre étude. Afin de pallier le biais d'attribution associé, les résultats des différentes analyses ont donc été systématiquement corrigés par l'intensité de la symptomatologie dépressive hétéro-évaluée (MADRS).

De la même manière, les altérations fonctionnelles et les caractéristiques psychopathologiques évaluées par les différentes échelles psychométriques pourraient à leur tour constituer un facteur prédisposant à la survenue d'EI aussi bien qu'une conséquence de ces derniers. À titre d'exemple, la suicidalité – étudiée comme un déterminant potentiel dans notre étude et déjà associée au risque de non-réponse chez des patients présentant un TDR (50) – pourrait donc aussi bien *résulter* d'un EI médicamenteux (71), alors même qu'un effet protecteur des AD vis-à-vis du risque de passage à l'acte a été discuté dans une récente revue de la littérature (84). Autre exemple issu de ce travail : l'association entre l'augmentation des plaintes de sécheresse buccale et la diminution du score global de fonctionnement, où l'altération de la deuxième variable semblerait, intuitivement, résulter en réalité des variations de la première.

Au-delà des étiologies alternatives identifiables, une étude menée sur une cohorte de 811 patients présentant une dépression de sévérité au moins modérée a permis de montrer que la plupart des plaintes répertoriées dans les questionnaires d'EI proposés étaient plus volontiers retrouvées chez les patients ne recevant pas de traitement que chez les sujets sous AD (64). Ces observations questionnent une nouvelle fois le chevauchement symptomatique, autant qu'ils interrogent sur la possibilité d'un effet nocebo (83) sous-tendu par des mécanismes neurobiolo-

giques (85), entretenus par le conditionnement négatif lié aux expériences thérapeutiques antérieures, et plus largement favorisés par des caractéristiques cliniques et psychopathologiques prédisposantes (*Cf.* traits de névrosisme et labilité émotionnelle) (71). Dans tous les cas, une interprétation pondérée des résultats reste donc de rigueur, où la notion d'association semble préférable à l'hypothèse d'une relation unidirectionnelle de causalité.

V. CONCLUSION

Cette étude s'intéresse aux facteurs associés à la survenue d'EI sous traitement antidépresseur dans une cohorte de patients présentant un trouble dépressif résistant, à travers l'analyse de paramètres cliniques, biologiques et pharmacologiques, mais aussi sociodémographiques et environnementaux, permettant de dresser une vue d'ensemble de la problématique. Le choix de variables accessibles en routine et la proposition d'un travail en conditions naturalistes assurent une démarche écologique, avec des résultats directement transposables en pratique courante. Au-delà de l'approche épidémiologique et descriptive, l'enjeu des EI rejoint la notion d'observance médicamenteuse tandis que la réflexion pré-thérapeutique qu'il sous-tend s'inscrit dans la dynamique d'une médecine personnalisée. Cette approche centrée sur le patient implique une prise en charge pharmacologique intégrée qui pourrait permettre, à son tour, de favoriser le maintien des traitements antidépresseurs en limitant le nombre d'interruptions ou de switch médicamenteux, et donc, par définition, le risque de *résistance*.

Vu le président
du jury le 22/09/2020

Professeur Christophe ARBUS
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
SERVICE UNIVERSITAIRE DE PSYCHIATRIE
ET PSYCHOLOGIE MÉDICALE
CHU TOULOUSE - 330, avenue de Grande-Bretagne
TSA 70034 - 31059 TOULOUSE CEDEX 9
N° FINES : 31 002 507 7 - N° RPPS : 10002903538

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

25/09/2020
E. SERRANO

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO | Depression. *WHO*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Accessed April 30, 2020.
2. 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. *Lancet*. 2018;392(10159):1789–858.
3. Lépine JP, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7(Suppl 1):3–7.
4. Lépine JP, Gasquet I, Kovess V, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française: résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD) [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *Encephale*. 2005;31(2):182–94.
5. 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):977–87.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth ed. Washington: American Psychiatric Assoc Pub; 2013.
7. Kessler RC, Zhao S, Blazer DG, Swartz M. Prevalence, correlates, and course of minor depression and major depression in the National Comorbidity Survey. *J Affect Disord*. 1997;45(1–2):19–30.
8. Bica T, Castelló R, Toussaint LL, Montesó-Curto P. Depression as a Risk Factor of Organic Diseases: An International Integrative Review. *J Nurs Scholarsh*. 2017;49(4):389–99.
9. Goodwin GM. Depression and associated physical diseases and symptoms. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(2):259–65.
10. Albus C, Geiser F. Was ist gesichert in der Therapie depressiver Komorbidität? [Evidence-based recommendations for the treatment of depressive comorbidity in somatic illness]. *Internist (Berl)*. 2019;60(12):1226–1234.
11. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157(2):229–33.
12. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee BH, Bienvenu OJ, Zandi P. Population-Based Study of First Onset and Chronicity in Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):513–20.
13. IsHak WW, James DM, Mirocha J, et al. Patient-reported functioning in major depressive disorder. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(3):160–9.
14. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9063):1436–42.
15. Wang PS, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, et al. Worldwide Use of Mental Health Services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 Countries in the WHO world mental health surveys. *Lancet*. 2007;370(9590):841–50.
16. Rush AJ, Trivedi M, Fava M. Depression, IV: STAR*D treatment trial for depression. *Am J Psychiatry*. 2003;160(2):237.
17. Rush AJ. Limitations in efficacy of antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 10:8–10.
18. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2007;(68 Suppl 8):17–25.
19. Souery D, Oswald P, Massat I, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(7):1062–70.

20. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am.* 1996;19(2):179–200.
21. Greden JF. The burden of recurrent depression: causes, consequences, and future prospects. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 22:5–9.
22. Sussman M, O’sullivan AK, Shah A, Olfson M, Menzin J. Economic Burden of Treatment-Resistant Depression on the U.S. Health Care System. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(7):823–35.
23. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, et al. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety.* 2020;37(2):134–145.
24. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2003;53(8):649–59.
25. Ruhé HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FPML, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord.* 2012;137(1-3):35–45.
26. Thase ME, Rush AJ. When at first you don’t succeed: sequential strategies for antidepressant non-responders. *J Clin Psychiatry.* 1997;58 Suppl 13:23–9.
27. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999;9(1-2):83–91.
28. 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):952–7.
29. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1990;10(2):96–104.
30. Oquendo MA, Baca-Garcia E, Kartachov A, et al. A computer algorithm for calculating the adequacy of antidepressant treatment in unipolar and bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(7):825–33.
31. 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.
32. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 16:10–7.
33. Bennabi D, Charpeaud T, Yrondi A, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. *BMC Psychiatry.* 2019;19(1):262.
34. Lyndon B, Parker G, Morris G, et al. Is atypical depression simply a typical depression with unusual symptoms? *Aust N Z J Psychiatry.* 2017;51(9):868–71.
35. Kornstein SG, Schneider RK. Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 16:18–25.
36. Berk M, Dodd S. Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disord.* 2005;7(1):11–21.
37. Yrondi A, Bennabi D, Haffen E, et al. Significant need for a French Network of Expert Centers enabling a better characterization and management of treatment-resistant depression (Fondation FondaMental). *Front Psychiatry.* 2017;8:244.
38. Bird D, Haddad PM, Dursun SM. An overview of the definition and management of treatment-resistant depression. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni.* 2002;12(2):92–101.
39. Berman RM, Narasimhan M, Charney DS. Treatment-refractory depression: definitions and characteristics. *Depress Anxiety.* 1997;5(4):154–64.
40. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105(3):164–72.
41. Scott J. Predicting medication non-adherence in severe affective disorders. *Acta Neuropsychiatr.* 2000;12(3):128–30.

42. Toni C, Perugi G, Frare F, Mata B, Akiskal HS. Spontaneous treatment discontinuation in panic disorder patients treated with antidepressants. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(2):130–7.
43. Martin-Vazquez DM-J. Adherence to antidepressants: A review of the literature. *Neuropsychiatry (London)*. 2016;6(5):236–241
44. Rief W, Nestoriuc Y, von Lilienfeld-Toal A, et al. Differences in adverse effect reporting in placebo groups in SSRI and tricyclic antidepressant trials: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2009;32(11):1041–56.
45. Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ*. 1998;159(10):1245–52.
46. Linden M, Gothe H, Dittmann RW, Schaaf B. Early termination of antidepressant drug treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(5):523–30.
47. Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW, Hoogendijk WJ. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(11):1443–51.
48. Rollman BL, Block MR, Schulberg HC. Symptoms of major depression and tricyclic side effects in primary care patients. *J Gen Intern Med*. 1997;12(5):284–91.
49. Maggo S, Kennedy MA, Barczyk ZA, et al. Common CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 gene variants, health anxiety, and neuroticism are not associated with self-reported antidepressant side effects. *Front Genet*. 2019;10:1199.
50. 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;240:421–30.
51. Williams LM, Debattista C, Duchemin A-M, 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.
52. Zhang J, Yue Y, Thapa A, et al. Baseline serum C-reactive protein levels may predict antidepressant treatment responses in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2019;250:432–8.
53. Taylor WD. Should antidepressant medication be used in the elderly? *Expert Rev Neurother*. 2015;15(9):961–3.
54. Naranjo CA, Herrmann N, Mittmann N, Bremner KE. Recent advances in geriatric psychopharmacology. *Drugs Aging*. 1995;7(3):184–202.
55. Varma S, Sareen H, Trivedi JK. The geriatric population and psychiatric medication. *Mens Sana Monogr*. 2010;8(1):30–51.
56. Smith GC, Clarke DM, Handrinos D, Trauer T. Adverse reactions to antidepressants in consultation-liaison psychiatry inpatients. *Psychosomatics*. 2002;43(3):228–33.
57. Meltzer CC, Smith G, DeKosky ST, et al. Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology*. 1998;18(6):407–30.
58. Gebara MA, Lipsey KL, Karp JF, Nash MC, Iaboni A, Lenze EJ. Cause or Effect? Selective serotonin reuptake inhibitors and falls in older adults: a systematic review. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(10):1016–28.
59. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999;281(6):537–44.
60. Graham CA, Mercer CH, Tanton C, et al. What factors are associated with reporting lacking interest in sex and how do these vary by gender? Findings from the third British national survey of sexual attitudes and lifestyles. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016942.
61. Buvat J, Glasser D, Neves RC, et al. Sexual problems and associated help-seeking behavior patterns: results of a population-based survey in France. *Int J Urol*. 2009;16(7):632–8.
62. Montejo AL, Calama J, Rico-Villademoros F, et al. A Real-world study on antidepressant-associated sexual dysfunction in 2144 outpatients: the SALSEX I Study. *Arch Sex Behav*. 2019;48(3):923–33.

63. Wilting I, Heerdink ER, Mersch P-PA, Boer JA, Egberts AC, Nolen WA. Association between lithium serum level, mood state, and patient-reported adverse drug reactions during long-term lithium treatment: a naturalistic follow-up study. *Bipolar Disorders*. 2009;11(4):434–40.
64. Uher R, Farmer A, Henigsberg N, et al. Adverse reactions to antidepressants. *The British Journal of Psychiatry*. 2009;195(3):202–10.
65. Klauenberg S, Maier C, Assion HJ, et al. Depression and changed pain perception: hints for a central disinhibition mechanism. *Pain*. 2008;140(2):332–43.
66. Thompson T, Correll CU, Gallop K, Vancampfort D, Stubbs B. Is pain perception altered in people with depression? a systematic review and meta-analysis of experimental pain research. *J Pain*. 2016;17(12):1257–72.
67. Andreescu C, Lenze EJ, Mulsant BH, et al. High worry severity is associated with poorer acute and maintenance efficacy of antidepressants in late-life depression. *Depress Anxiety*. 2009;26(3):266–72.
68. Ansseau M. Utilité des antidépresseurs dans les troubles anxieux [Usefulness of antidepressants in anxiety disorders]. *Rev Med Suisse*. 2006;2(76):1885–1891.
69. Hilbert S, Goerigk S, Padberg F, et al. The role of self-esteem in depression: a Longitudinal study. *Behav Cogn Psychother*. 2019;47(2):244–50.
70. Davis C, Ralevski E, Kennedy SH, Neitzert C. The role of personality factors in the reporting of side effect complaints to moclobemide and placebo: a study of healthy male and female volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(5):347–52.
71. Goldberg JF, Ernst CL. Managing the side effects of psychotropic medications. Second ed. Washington: American Psychiatric Assoc Pub; 2019.
72. Johnson MO, Neilands TB. Neuroticism, Side Effects, and Health Perceptions Among HIV-Infected Individuals on Antiretroviral Medications. *J Clin Psychol Med Settings*. 2007;14(1):69–77.
73. Realo A, van Middendorp H, Kõõts-Ausmees L, Allik J, Evers AWM. Role of personality traits in reporting the development of adverse drug reactions: a prospective cohort study of the Estonian general population. *BMJ Open*. 2018;8(7):e022428.
74. Danese A, Tan M. Childhood maltreatment and obesity: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2014;19(5):544–54.
75. Caslini M, Bartoli F, Crocarno C, Dakanalis A, Clerici M, Carrà G. Disentangling the association between child abuse and eating disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2016;78(1):79–90.
76. Skokauskas N, Carballedo A, Fagan A, Frodl T. The role of sexual abuse on functional neuroimaging markers associated with major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16(7):513–20.
77. Danese A, Moffitt TE, Harrington H, et al. Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(12):1135–43.
78. Raison CL, Miller AH. Is depression an inflammatory disorder? *Curr Psychiatry Rep*. 2011;13(6):467–75.
79. Nikkheslat N, McLaughlin AP, Hastings C, et al. Childhood trauma, HPA axis activity and antidepressant response in patients with depression. *Brain Behav Immun*. 2020;87:229–237.
80. Chae WR, Nagel JM, Kuehl LK, Gold SM, Wingenfeld K, Otte C. Predictors of response and remission in a naturalistic inpatient sample undergoing multimodal treatment for depression. *Journal of Affective Disorders*. 2019;252:99–106.
81. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000;58(1):19–36.
82. Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(4):247–65.

83. David DJ, Gourion D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables [Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects]. *Encephale*. 2016;42(6):553–61.
84. Brent DA. Antidepressants and Suicidality. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(3):503–12.
85. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2016;4(2):e00208.

ANNEXES

Annexe 1. Analyses préalables – associations entre la survenue d’effets indésirables et les différentes variables continues à l’étude (matrices de corrélation de Pearson)

Annexe 2. Analyses préalables – différences de survenue d’effets indésirables selon les différentes variables catégorielles à l’étude (ANOVA)

Annexe 3. Associations entre la survenue d’effets indésirables et les différentes variables continues

Annexe 4. Différences de survenue d’effets indésirables au sein des groupes définis par les variables catégorielles à l’étude

Annexe 1. Analyses préalables – associations entre la survenue d’effets indésirables et les différentes variables continues à l’étude (matrices de corrélation de Pearson)

		Démographie		Dépression		Anxiété		Personnalité (BFI)					EDS	IDS	Fct	Traumatismes infantiles (CTQ)					Biologie		Mode de vie		Antécédents						
		Âge	Education	MADRS	QIDS	BAS	STAI-YA	Agréabilité	Extraversion	Ouverture	Conscienciosité	Névrosisme	Rosenberg	ISF	EGF	Total	Abus sexuel	Abus émotion.	Abus physique	Nég. émotion.	Nég. Physique	CRPUS	Cortisol	IMC	Tabagisme PA	ATHF total	Âge au 1 ^{er} EDC	Nombre EDC	Nombre EDR	Nombre hospit.	
Total	r	-0.128	0.096	0.212	0.431	0.471	0.355	-0.119	0.028	0.162	0.006	0.307	-0.303	0.296	-0.021	0.323	0.226	0.328	0.195	0.194	0.183	-0.014	0.001	0.172	0,049	0,044	-0.335	-0.029	-0.039	0.075	
	p	0.187	0.344	0.028	<0.001	<0.001	<0.001	0.226	0.774	0.096	0.950	0.002	0.002	0.002	0.836	<0.001	0.020	<0.001	0.045	0.047	0.060	0.896	0.990	0.101	0,628	0,097	0.010	0.834	0.778	0.634	
Domaines																															
Digestif	r	0.090	0.052	0.210	0.233	0.222	0.243	-0.132	0.093	0.152	-0.207	0.108	-0.252	0.254	-0.289	0.102	0.149	0.112	0.081	-0.020	0.081	-0.040	0.062	0.019	0.176	0.237	-0.019	-0.094	-0.002	0.109	
	p	0.355	0.611	0.029	0.016	0.025	0.012	0.178	0.343	0.119	0.036	0.280	0.012	0.009	0.004	0.300	0.126	0.255	0.408	0.838	0.409	0.704	0.578	0.860	0.081	0.033	0.885	0.492	0.990	0.485	
Cardiovasculaire	r	-0.113	0.068	0.048	0.273	0.360	0.153	-0.030	0.200	0.229	0.127	0.235	-0.118	0.226	0.075	0.157	0.097	0.241	0.142	0.041	0.027	0.123	-0.033	0.153	0.054	-0.032	-0.349	-0.097	-0.105	0.026	
	p	0.206	0.504	0.619	0.004	<0.001	0.115	0.759	0.040	0.018	0.201	0.017	0.243	0.020	0.457	0.108	0.324	0.013	0.148	0.680	0.784	0.244	0.769	0.146	0.596	0.774	0.007	0.478	0.450	0.869	
Cutané	r	-0.123	0.108	0.097	0.0337	0.310	0.186	-0.074	0.041	0.071	0.079	0.157	-0.178	0.244	0.150	0.249	0.247	0.221	0.123	0.204	0.024	0.074	0.053	0.235	0.085	0.092	-0.357	-0.061	-0.040	-0.021	
	p	0.206	0.288	0.317	<0.001	0.002	0.055	0.450	0.677	0.468	0.426	0.113	0.078	0.012	0.135	0.010	0.011	0.023	0.208	0.036	0.809	0.485	0.633	0.024	0.404	0.416	0.006	0.654	0.775	0.895	
Neurologique	r	-0.018	-0.135	0.101	0.267	0.223	0.089	-0.114	0.127	0.088	0.116	0.077	-0.051	0.055	0.014	0.043	0.051	0.064	0.178	-0.081	0.032	0.011	0.001	0.158	0.065	0.037	-0.117	-0.083	-0.168	0.089	
	p	0.856	0.184	0.299	0.005	0.025	0.364	0.245	0.196	0.371	0.243	0.439	0.617	0.575	0.887	0.663	0.605	0.517	0.069	0.410	0.745	0.919	0.994	0.132	0.524	0.743	0.380	0.541	0.224	0.569	
Sensoriel	r	0.001	-0.038	0.045	0.197	0.421	0.229	0.050	-0.008	0.115	-0.025	0.066	-0.146	0.145	0.161	0.165	0.103	0.247	0.026	0.125	-0.008	-0.025	0.027	0.164	-0.064	-0.136	-0.092	-0.163	-0.002	0.091	
	p	0.992	0.711	0.641	0.042	<0.001	0.018	0.611	0.935	0.241	0.804	0.509	0.150	0.138	0.110	0.090	0.294	0.011	0.790	0.202	0.936	0.816	0.810	0.096	0.528	0.226	0.493	0.231	0.990	0.562	
Urogénital	r	0.028	0.063	0.151	0.170	0.077	0.144	0.023	-0.032	0.138	-0.126	0.260	-0.142	0.191	-0.058	0.256	0.102	0.189	0.134	0.215	0.261	0.004	-0.044	0.048	0.210	0.187	-0.114	0.039	-0.040	0.083	
	p	0.770	0.538	0.119	0.080	0.446	0.138	0.813	0.741	0.158	0.203	0.008	0.160	0.050	0.567	0.008	0.297	0.053	0.171	0.027	0.007	0.969	0.695	0.649	0.037	0.095	0.393	0.778	0.773	0.597	
Sommeil	r	-0.222	0.192	0.166	0.131	0.286	0.086	0.017	-0.190	0.044	-0.116	0.172	-0.119	0.289	0.025	0.184	0.203	0.226	0.065	0.051	0.100	-0.112	-0.122	0.043	-0.145	-0.021	-0.292	0.012	-0.051	0.200	
	p	0.021	0.057	0.086	0.180	0.004	0.378	0.865	0.051	0.651	0.244	0.082	0.240	0.003	0.0802	0.059	0.037	0.020	0.505	0.604	0.309	0.290	0.273	0.687	0.152	0.848	0.026	0.930	0.712	0.198	
Fonctions sexuelles	r	-0.120	0.142	0.086	0.138	0.134	0.071	-0.046	-0.118	0.034	-0.090	0.032	-0.144	0.160	-0.058	0.155	0.048	0.133	0.031	0.136	0.174	-0.168	0.010	-0.023	0.032	0.073	-0.144	0.056	0.058	0.025	
	p	0.214	0.160	0.377	0.155	0.181	0.469	0.640	0.227	0.726	0.368	0.749	0.154	0.102	0.565	0.113	0.627	0.173	0.753	0.165	0.075	0.109	0.928	0.829	0.756	0.520	0.281	0.681	0.678	0.871	
Autres	r	-0.142	0.087	0.193	0.397	0.414	0.512	-0.177	-0.014	0.047	0.105	0.406	-0.374	0.116	-0.083	0.356	0.204	0.306	0.178	0.295	0.223	0.020	0.015	0.105	-0.098	-0.123	-0.238	0.122	0.087	-0.066	
	p	0.142	0.392	0.046	<0.001	<0.001	<0.001	0.070	0.885	0.635	0.292	<0.001	<0.001	0.234	0.414	<0.001	0.036	0.001	0.068	0.002	0.022	0.849	0.894	0.320	0.336	0.2736	0.072	0.372	0.530	0.675	
Items																															
Diarrhée	r	0.022	0.127	-0.129	0.024	0.067	0.001	0.009	0.069	0.189	-0.131	0.057	-0.074	0.155	-0.033	-0.037	-0.001	0.050	-0.065	-0.052	-0.106	0.017	-0.023	0.230	0.088	-0.014	0.033	0.073	0.038	-0.097	
	p	0.823	0.212	0.182	0.803	0.509	0.996	0.926	0.483	0.052	0.188	0.565	0.469	0.113	0.744	0.703	0.996	0.609	0.510	0.593	0.277	0.871	0.837	0.027	0.385	0.900	0.806	0.592	0.787	0.537	
Constipation	r	0.099	-0.000	0.223	0.093	0.083	0.077	-0.103	0.004	0.018	0.058	-0.016	-0.098	0.068	-0.055	0.180	0.282	0.110	0.179	0.038	0.099	-0.106	0.097	-0.127	-0.048	0.258	-0.063	0.020	0.015	0.209	
	p	0.310	0.999	0.020	0.339	0.408	0.430	0.292	0.968	0.858	0.562	0.875	0.336	0.489	0.587	0.066	0.003	0.263	0.066	0.700	0.313	0.313	0.386	0.227	0.634	0.020	0.641	0.883	0.914	0.178	
Sècheresse buccale	r	0.134	-0.151	0.107	0.151	0.014	0.246	-0.037	-0.044	-0.079	-0.199	0.000	-0.135	0.088	-0.344	0.103	0.051	0.054	0.095	0.051	0.156	-0.081	-0.036	0.009	0.276	0.189	-0.181	-0.382	-0.078	0.198	
	p	0.168	0.135	0.271	0.119	0.893	0.011	0.704	0.651	0.423	0.044	0.998	0.181	0.369	<0.001	0.295	0.600	0.580	0.334	0.601	0.110	0.440	0.748	0.930	0.006	0.091	0.175	0.004	0.576	0.204	
Nausées ou vomissements	r	-0.109	0.162	0.187	0.198	0.292	0.147	-0.127	0.183	0.213	-0.163	0.199	-0.175	0.295	-0.112	-0.088	-0.089	-0.009	-0.094	-0.100	-0.023	0.116	0.083	-0.045	0.030	-0.066	-0.198	0.104	0.029	-0.163	
	p	0.260	0.109	0.053	0.041	0.003	0.132	0.196	0.061	0.028	0.100	0.044	0.083	0.035	0.268	0.372	0.365	0.925	0.336	0.309	0.817	0.271	0.459	0.669	0.766	0.557	0.135	0.447	0.833	0.297	
Palpitations	r	-0.043	0.040	-0.003	0.140	0.304	0.061	0.009	0.248	0.186	0.098	0.113	0.056	0.058	0.137	-0.056	-0.058	0.078	-0.058	-0.090	-0.109	-0.022	-0.025	0.081	0.054	-0.211	-0.168	-0.099	-0.100	-0.073	
	p	0.655	0.692	0.979	0.127	0.002	0.532	0.923	0.010	0.057	0.326	0.258	0.583	0.556	0.175	0.565	0.557	0.429	0.553	0.361	0.267	0.832	0.827	0.442	0.593	0.058	0.208	0.468	0.470	0.643	
Vertiges	r	-0.081	0.102	0.086	0.227	0.275	0.136	-0.109	0.070	0.108	0.094	0.247	-0.238	0.218	-0.037	0.241	0.064	0.241	0.253	0.152	0.162	0.246	-0.039	0.053	0.013	0.038	-0.229	-0.153	-0.111	0.056	
	p	0.403	0.315	0.378	0.019	0.005	0.161	0.266	0.475	0.272	0.343	0.012	0.018	0.025	0.715	0.013	0.517	0.013	0.009	0.120	0.097	0.018	0.725	0.618	0.902	0.736	0.083	0.262	0.425	0.723	
Gênes - douleurs thoraciques	r	-0.136	0.000	0.022	0.245	0.217	0.150	0.043	0.130	0.231	0.093	0.166	-0.074	0.238	0.077	0.169	0.230	0.226	0.118	0.023	-0.000	0.046	-0.009	0.222	0.056	0.103	-0.437	0.043	-0.027	0.083	
	p	0.160	0.996	0.820	0.011	0.029	0.123	0.662	0.183	0.017	0.348	0.093	0.464	0.014	0.448	0.083	0.017	0.020	0.227	0.813	0.999	0.660	0.938	0.033	0.579	0.361	<0.001	0.753	0.844	0.596	
Transpiration	r	-0.199	0.088	0.164	0.235	0.231	0.213	-0.091	0.076	0.039	0.025	0.211	-0.155	0.234	0.101	0.222	0.173	0.142	0.080	0.260	0.053	0.020	0								

Prurit	r	-0.064	0.058	-0.052	0.168	0.251	0.123	0.057	-0.081	0.073	0.028	0.050	-0.112	0.138	0.122	0.211	0.247	0.204	0.104	0.130	0.024	0.087	-0.075	0.283	0.120	0.072	-0.080	-0.142	-0.144	-0.031
	p	0.510	0.569	0.596	0.084	0.011	0.208	0.559	0.408	0.458	0.776	0.618	0.268	0.157	0.228	0.030	0.011	0.036	0.287	0.183	0.810	0.409	0.503	0.006	0.236	0.522	0.551	0.296	0.299	0.845
Sècheresse cutanée	r	0.002	0.080	0.079	0.314	0.198	0.062	-0.108	0.074	0.047	0.113	0.067	-0.116	0.151	0.108	0.108	0.123	0.037	0.084	0.046	-0.024	0.052	0.108	0.116	0.150	0.186	-0.245	-0.104	-0.013	0.138
	p	0.982	0.428	0.419	< 0.001	0.047	0.523	0.271	0.449	0.634	0.257	0.504	0.255	0.123	0.283	0.269	0.209	0.160	0.391	0.637	0.807	0.623	0.333	0.273	0.137	0.096	0.064	0.444	0.926	0.379
Céphalées	r	-0.115	-0.069	0.091	0.265	0.316	0.229	-0.096	0.094	0.096	0.214	0.202	-0.156	0.087	0.053	0.027	0.068	0.105	0.086	-0.034	-0.140	0.089	-0.205	0.208	0.020	0.027	-0.276	0.029	-0.177	-0.109
	p	0.234	0.496	0.352	0.006	0.001	0.018	0.330	0.335	0.329	0.030	0.041	0.123	0.375	0.603	0.784	0.490	0.283	0.382	0.726	0.151	0.401	0.064	0.046	0.845	0.813	0.036	0.835	0.200	0.485
Tremblements	r	0.049	-0.171	0.076	0.016	0.057	-0.134	-0.330	0.083	-0.016	-0.052	-0.043	0.141	0.013	-0.068	-0.042	0.026	-0.062	0.069	-0.148	0.091	-0.051	0.088	0.107	0.110	0.065	0.186	-0.265	-0.172	0.117
	p	0.613	0.091	0.436	0.873	0.571	0.169	0.760	0.397	0.867	0.604	0.665	0.164	0.895	0.502	0.671	0.794	0.530	0.485	0.129	0.355	0.630	0.431	0.308	0.277	0.563	0.162	0.049	0.215	0.456
Troubles du contrôle moteur	r	0.024	-0.053	0.043	0.225	0.072	0.065	-0.059	0.042	-0.032	0.001	-0.033	-0.057	-0.039	0.096	0.013	-0.005	0.002	0.113	-0.048	0.057	-0.034	0.122	-0.035	-0.064	-0.108	-0.053	0.087	-0.027	0.039
	p	0.802	0.600	0.655	0.020	0.472	0.509	0.548	0.672	0.747	0.994	0.742	0.577	0.691	0.342	0.893	0.961	0.984	0.247	0.625	0.562	0.745	0.276	0.742	0.532	0.338	0.693	0.522	0.846	0.804
Etourdissement	r	-0.004	-0.063	0.058	0.221	0.141	0.087	-0.122	0.116	0.189	0.143	0.073	-0.076	0.085	-0.036	0.123	0.046	0.131	0.216	0.021	0.083	0.028	0.005	0.131	0.099	0.109	0.198	-0.052	-0.064	0.233
	p	0.970	0.536	0.551	0.022	0.160	0.371	0.214	0.235	0.052	0.150	0.462	0.456	0.389	0.722	0.209	0.643	0.182	0.026	0.827	0.397	0.790	0.964	0.214	0.329	0.332	0.136	0.701	0.647	0.132
Vision floue	r	-0.026	-0.043	0.036	0.116	0.316	0.141	0.061	0.009	0.072	-0.033	-0.005	-0.125	0.176	0.058	0.218	0.148	0.283	0.150	0.113	0.041	-0.031	0.095	0.147	-0.098	-0.015	-0.205	-0.025	0.141	0.212
	p	0.791	0.675	0.709	0.234	0.001	0.148	0.537	0.926	0.463	0.744	0.960	0.216	0.072	0.566	0.025	0.131	0.003	0.126	0.250	0.673	0.769	0.396	0.161	0.337	0.892	0.123	0.852	0.309	0.173
Acouphènes	r	0.028	-0.013	0.031	0.177	0.297	0.203	0.013	-0.022	0.099	-0.004	0.104	-0.088	0.038	0.180	0.023	0.002	0.079	-0.118	0.072	-0.056	-0.005	-0.056	0.110	0.002	-0.188	0.080	-0.227	-0.152	-0.082
	p	0.770	0.898	0.752	0.068	0.003	0.036	0.896	0.826	0.312	0.972	0.294	0.387	0.702	0.072	0.812	0.986	0.418	0.229	0.461	0.569	0.962	0.615	0.296	0.980	0.092	0.549	0.092	0.272	0.600
Troubles de l'urination	r	0.091	0.076	0.125	0.193	0.201	0.178	-0.036	0.055	0.134	-0.098	0.323	-0.054	0.063	-0.094	0.204	0.192	0.201	0.121	0.123	0.064	-0.087	-0.014	0.072	0.067	0.148	0.033	-0.140	-0.088	0.146
	p	0.347	0.452	0.198	0.056	0.044	0.067	0.717	0.577	0.172	0.327	< 0.001	0.594	0.522	0.353	0.036	0.048	0.039	0.217	0.211	0.516	0.410	0.898	0.493	0.516	0.188	0.806	0.303	0.526	0.351
Mictions douloureuses	r	0.033	0.061	-0.010	0.051	-0.090	0.005	0.091	0.108	0.167	-0.070	0.173	-0.059	0.141	0.136	0.127	0.069	0.088	-0.003	0.090	0.208	-0.004	0.038	0.047	0.167	0.040	0.005	-0.080	-0.086	-0.048
	p	0.735	0.548	0.929	0.604	0.369	0.959	0.352	0.271	0.087	0.481	0.081	0.559	0.151	0.176	0.195	0.483	0.371	0.973	0.361	0.033	0.972	0.738	0.654	0.099	0.722	0.970	0.560	0.536	0.758
Mictions fréquentes	r	0.117	0.047	0.155	0.098	-0.023	0.051	0.022	-0.082	0.057	-0.041	0.088	-0.097	0.109	-0.117	0.204	0.012	0.137	0.101	0.221	0.227	-0.009	-0.113	0.022	0.184	0.149	-0.101	0.077	0.009	0.225
	p	0.299	0.641	0.108	0.316	0.818	0.600	0.827	0.404	0.563	0.684	0.379	0.341	0.267	0.246	0.036	0.902	0.161	0.303	0.023	0.019	0.934	0.310	0.838	0.068	0.185	0.452	0.572	0.946	0.146
Règles irrégulières	r	-0.351	-0.032	0.046	0.002	0.007	0.111	-0.012	-0.175	0.023	-0.230	0.024	-0.118	0.252	0.029	0.015	-0.087	-0.054	0.038	0.037	0.174	0.141	-0.019	-0.065	0.210	0.094	-0.205	0.208	-0.016	-0.335
	p	0.004	0.807	0.709	0.988	0.958	0.370	0.926	0.164	0.854	0.070	0.849	0.370	0.041	0.823	0.907	0.490	0.669	0.759	0.765	0.163	0.297	0.894	0.634	0.104	0.511	0.218	0.224	0.928	0.070
Troubles de l'endormissement	r	-0.115	0.092	0.221	0.117	0.300	0.019	-0.021	-0.212	0.019	-0.134	0.192	-0.003	0.248	-0.066	0.119	0.176	0.129	-0.054	0.065	0.061	-0.116	-0.032	0.122	-0.257	0.035	-0.170	-0.101	-0.046	0.333
	p	0.237	0.364	0.022	0.232	0.002	0.846	0.827	0.029	0.846	0.177	0.052	0.979	0.010	0.514	0.223	0.072	0.186	0.585	0.507	0.534	0.271	0.773	0.246	0.010	0.756	0.203	0.458	0.739	0.029
Augmentation du sommeil	r	-0.208	0.184	0.020	0.074	0.115	0.106	0.046	-0.065	0.046	-0.032	0.055	-0.172	0.172	0.103	0.146	0.116	0.196	0.149	0.008	0.083	-0.046	-0.137	-0.059	0.044	-0.067	-0.255	0.122	-0.029	-0.058
	p	0.031	0.068	0.838	0.446	0.254	0.277	0.639	0.509	0.642	0.751	0.583	0.088	0.077	0.307	0.134	0.236	0.044	0.128	0.935	0.399	0.662	0.220	0.575	0.665	0.554	0.053	0.369	0.838	0.710
Perte du désir sexuel	r	-0.101	0.092	0.062	0.109	0.092	0.022	-0.008	-0.198	-0.052	-0.100	0.015	-0.167	0.169	-0.035	0.302	0.168	0.241	0.202	0.220	0.243	-0.053	0.036	-0.003	-0.020	0.011	-0.177	0.227	0.236	-0.001
	p	0.299	0.363	0.524	0.264	0.362	0.821	0.933	0.042	0.597	0.314	0.878	0.099	0.083	0.732	0.002	0.084	0.013	0.038	0.024	0.012	0.613	0.747	0.976	0.845	0.923	0.185	0.092	0.086	0.994
Troubles de l'orgasme	r	-0.203	0.144	0.048	0.134	0.195	0.094	-0.069	-0.078	0.029	-0.060	0.045	-0.182	0.133	-0.003	0.058	-0.004	0.076	-0.026	0.035	0.111	-0.232	-0.005	-0.046	0.008	0.038	-0.164	-0.020	-0.016	-0.019
	p	0.035	0.156	0.624	0.160	0.050	0.338	0.482	0.429	0.764	0.546	0.654	0.071	0.173	0.975	0.554	0.964	0.436	0.793	0.721	0.256	0.026	0.964	0.665	0.934	0.734	0.218	0.885	0.907	0.902
Troubles de l'érection	r	0.025	0.009	0.227	0.376	0.235	0.158	0.038	-0.014	0.041	0.049	0.100	-0.233	0.152	-0.101	0.249	0.123	0.200	-0.032	0.238	0.192	-0.237	0.456	0.097	0.023	0.188	-0.431	0.102	0.376	0.659
	p	0.877	0.958	0.153	0.017	0.149	0.332	0.813	0.929	0.801	0.763	0.538	0.153	0.348	0.547	0.122	0.451	0.216	0.843	0.139	0.235	0.170	0.011	0.572	0.893	0.320	0.058	0.667	0.112	0.014
Anxiété	r	0.197	0.119	0.156	0.234	0.351	0.418	-0.063	-0.055	0.029	0.044	0.441	-0.286	-0.050	-0.196	0.253	0.140	0.167	0.072	0.218	0.280	0.044	-0.150	0.048	0.032	-0.242	-0.130	0.025	-0.017	0.031
	p	0.041	0.240	0.108	0.015	< 0.001	< 0.001	0.524	0.573	0.766	0.660	< 0.001	0.004	0.612	0.050	0.009	0.151	0.087	0.466	0.025	0.004	0.679	0.179	0.652	0.750	0.029	0.329	0.857	0.901	0.845
Troubles de la concentration	r	-0.090	-0.117	0.385	0.280	0.299	0.308	-0.169	-0.105	-0.168	-0.115	0.131	-0.382	0.123	-0.271	0.162	0.093	0.084	0.086	0.164	0.135	-0.009	0.163	-0.137	-0.245	-0.253	0.127	0.156	0.194	0.154
	p	0.353	0.249	< 0.001	0.003	0.002	0.001	0.083	0.282	0.086	0.247	0.188	< 0.001	0.210	0.006	0.097	0.343	0.390	0.383	0.093	0.168	0.935	0.143	0.194	0.014	0.023	0.342	0.251	0.160	0.323
Malaise général	r	-0.077	0.089	0.165	0.277	0.339	0.351	-0.170	-0.083	0.027	0.154	0.298	-0.277	0.052	-0.018	0.172	0.077	0.216	0.113	0.080	0.118	0.050	0.075	0.003	-0.163	0.059	-0.225	0.165	0.152	-0.135
	p	0.429	0.383	0.088	0.004	< 0.001	< 0.001	0.082	0.395	0.786	0.122	0.002	0.005	0.599	0.856	0.077	0.435	0.026	0.251	0.414	0.229	0.633	0.506	0.975	0.107	0.600	0.090	0.225	0.272	0.387
Agitation	r	-0.151	0.059	-0.011	0.177																									

Annexe 2. Analyses préalables – différences de survenue d'effets indésirables selon les différentes variables catégorielles à l'étude (ANOVA)

		Démographie		Mode de vie		Episode actuel				
		Âge	Sexe	IMC	Tabagisme	Délai avant introduction anti-dépresseur	Chronicité	Caractéristiques DSM-IV	Autres caractéristiques	Traitement anti-dépresseur
Total	F	7.14	0.801	1.41	0.583	0.560	1.43	0.823	0.450	2.34
	p	0.001	0.373	0.231	0.560	0.644	0.237	0.445	0.640	0.060
Domaines										
Digestif	F	1.02	0.00255	1.10	1.98	0.618	0.0346	1.49	0.557	0.597
	p	0.363	0.960	0.364	0.143	0.608	0.853	0.235	0.576	0.665
Cardiovasculaire	F	2.15	0.714	2.43	0.520	0.766	1.29	0.340	0.157	0.719
	p	0.122	0.400	0.041	0.596	0.520	0.260	0.714	0.855	0.581
Cutané	F	3.29	1.86	1.93	1.50	1.51	2.37	0.212	1.37	0.218
	p	0.041	0.176	0.098	0.228	0.228	0.130	0.810	0.262	0.928
Neurologique	F	2.05	0.533	1.22	0.510	0.164	0.0775	0.532	0.741	2.50
	p	0.134	0.467	0.309	0.602	0.920	0.782	0.591	0.481	0.047
Sensoriel	F	1.72	0.382	1.90	0.174	0.459	0.111	0.211	0.777	0.888
	p	0.184	0.845	0.102	0.840	0.713	0.740	0.810	0.465	0.474
Urogénital	F	0.292	1.82	1.27	1.61	1.09	0.627	0.270	0.480	1.91
	p	0.747	0.180	0.284	0.205	0.365	0.432	0.764	0.622	0.114
Sommeil	F	2.77	0.265	1.13	0.366	1.08	3.23	0.0381	0.756	1.26
	p	0.067	0.608	0.351	0.694	0.368	0.078	0.963	0.475	0.291
Fonctions sexuelles	F	1.76	27.0	0.654	0.473	2.57	0.157	1.54	0.700	1.39
	p	0.178	< 0.001	0.659	0.624	0.069	0.694	0.223	0.501	0.244
Autres	F	9.81	0.0946	0.943	0.547	0.666	1.43	1.15	0.512	1.66
	p	< 0.001	0.759	0.457	0.580	0.578	0.237	0.324	0.602	0.166
Items										
Diarrhée	F	0.409	0.100	2.25	0.295	0.526	0.722	0.150	0.342	0.364
	p	0.747	0.752	0.056	0.745	0.667	0.399	0.861	0.712	0.834
Constipation	F	0.914	1.17	0.862	0.423	0.493	0.278	0.779	0.492	1.70
	p	0.437	0.281	0.510	0.656	0.689	0.600	0.464	0.614	0.155
Sècheresse buccale	F	1.57	1.53	0.348	6.34	0.545	0.701	1.29	0.815	1.60
	p	0.202	0.218	0.882	0.003	0.654	0.406	0.285	0.448	0.180
Nausées ou vomissements	F	1.41	0.0899	1.78	1.73	1.15	0.135	0.144	0.159	1.96
	p	0.243	0.765	0.125	0.183	0.342	0.715	0.867	0.853	0.107
Palpitations	F	0.592	0.0406	0.660	1.33	0.156	0.330	0.200	0.419	0.352
	p	0.622	0.841	0.655	0.269	0.925	0.568	0.820	0.660	0.842
Vertiges	F	1.00	2.02	2.75	0.215	1.57	0.154	0.375	2.61	0.626
	p	0.395	0.158	0.024	0.807	0.214	0.696	0.689	0.083	0.645
Gênes ou douleurs thoraciques	F	1.73	0.437	1.87	0.842	1.27	8.57	0.493	1.30	0.611
	p	0.165	0.510	0.107	0.434	0.300	0.005	0.613	0.281	0.656
Transpiration	F	3.87	0.877	1.21	1.97	0.421	4.17	0.505	4.19	0.705
	p	0.011	0.351	0.309	0.145	0.739	0.046	0.606	0.020	0.590
Prurit	F	0.296	0.276	4.04	1.11	2.20	0.543	4.32	0.189	0.504
	p	0.828	0.600	0.002	0.333	0.105	0.464	0.018	0.828	0.733
Sècheresse cutanée	F	1.12	1.93	1.52	0.209	2.27	0.132	0.687	0.882	0.0920
	p	0.344	0.168	0.193	0.812	0.097	0.718	0.508	0.420	0.985
Céphalées	F	4.67	2.12	1.45	0.265	0.748	3.83	0.374	1.10	2.45
	p	0.004	0.148	0.216	0.768	0.531	0.055	0.690	0.339	0.051
Tremblements	F	0.649	6.78	1.15	0.739	1.09	2.41	0.442	0.438	5.16
	p	0.586	0.011	0.343	0.480	0.366	0.625	0.645	0.648	<0.001
Troubles du contrôle moteur	F	0.528	0.193	0.287	0.177	0.329	0.381	0.336	1.41	1.17
	p	0.664	0.661	0.919	0.838	0.805	0.539	0.716	0.252	0.327
Etourdissement	F	0.403	0.134	0.902	0.490	0.570	0.00045	0.200	1.41	0.617
	p	0.751	0.715	0.484	0.614	0.638	0.980	0.820	0.252	0.651
Vision floue	F	1.25	0.929	1.27	0.574	0.854	0.209	0.328	1.27	1.79
	p	0.297	0.337	0.284	0.565	0.473	0.649	0.722	0.290	0.137
Acouphènes	F	0.580	0.502	0.861	0.887	0.957	0.000495	1.71	0.151	0.120
	p	0.629	0.480	0.511	0.415	0.423	0.982	0.191	0.860	0.975
Troubles de l'urination	F	0.237	0.96	1.19	2.45	0.934	1.30	0.118	0.204	2.26
	p	0.870	0.049	0.323	0.091	0.434	0.258	0.889	0.816	0.068
Mictions douloureuses	F	0.572	2.23	0.442	1.85	3.06	0.0103	0.242	0.189	2.42
	p	0.635	0.139	0.818	0.163	0.040	0.920	0.786	0.828	0.053
Mictions fréquentes	F	0.952	1.90	1.36	0.552	0.574	0.420	0.771	2.02	0.508
	p	0.418	0.171	0.249	0.578	0.636	0.520	0.468	0.143	0.730
Règles irrégulières	F	2.88	-	2.63	2.12	0.0898	0.0211	0.754	0.188	0.799
	p	0.043	-	0.035	0.129	0.965	0.885	0.479	0.829	0.530
	F	1.22	0.699	0.949	0.109	1.43	6.68	1.07	0.512	0.434

Troubles de l'endormissement	p	0.307	0.405	0.454	0.897	0.251	0.012	0.349	0.602	0.784
Augmentation du sommeil	F	1.82	0.00772	0.960	1.52	0.171	0.0133	0.566	0.327	1.04
	p	0.149	0.930	0.447	0.225	0.915	0.909	0.571	0.722	0.391
Perte du désir sexuel	F	1.84	4.01	1.52	1.45	3.53	0.818	1.76	0.904	0.595
	p	0.144	0.048	0.191	0.241	0.024	0.370	0.183	0.411	0.667
Troubles de l'orgasme	F	4.01	7.03	0.613	0.0571	1.85	0.0797	1.27	0.542	1.03
	p	0.010	0.009	0.690	0.945	0.155	0.779	0.290	0.585	0.394
Troubles de l'érection	F	0.725	-	0.214	0.0590	3.02	0.0783	0.0537	0.0537	0.828
	p	0.543	-	0.929	0.943	0.094	0.783	0.819	0.819	0.444
Anxiété	F	2.45	0.193	0.655	0.328	0.282	0.951	0.223	0.0958	0.987
	p	0.068	0.661	0.659	0.721	0.838	0.334	0.801	0.909	0.418
Troubles de la concentration	F	3.05	2.28	0.615	0.668	3.49	0.0881	3.58	0.507	0.481
	p	0.032	0.134	0.689	0.515	0.025	0.768	0.035	0.605	0.749
Malaise général	F	2.30	0.0896	1.46	2.80	1.31	0.844	2.48	2.05	0.545
	p	0.082	0.765	0.210	0.066	0.285	0.362	0.093	0.139	0.703
Agitation	F	2.95	1.61	1.01	1.79	0.275	0.920	0.649	1.63	1.08
	p	0.036	0.207	0.415	0.173	0.843	0.342	0.527	0.206	0.372
Fatigue	F	4.32	0.0339	0.975	0.696	0.377	1.76	0.920	1.66	1.77
	p	0.007	0.854	0.438	0.501	0.770	0.190	0.405	0.200	0.140
Diminution de l'énergie	F	2.31	0.156	1.06	1.25	0.674	0.352	2.74	0.189	2.49
	p	0.081	0.694	0.387	0.290	0.573	0.555	0.074	0.828	0.048
Prise de poids	F	4.11	0.374	1.49	0.658	0.330	0.132	0.505	0.722	1.21
	p	0.008	0.542	0.200	0.520	0.804	0.718	0.606	0.491	0.311

F : statistique de test F ; p : p-value ; ■ résultat significatif au seuil $\alpha = 0,05$

Annexe 3. Associations entre la survenue d'effets indésirables et les différentes variables continues. Régression linéaire pour les analyses préalables ayant montré une corrélation significative (matrice de corrélation de Pearson ; $p < 0,05$, bilatéral) maintenue après corrections pour comparaisons multiples (méthode de Benjamini-Hochberg) et résultats après ajustement, le cas échéant, par l'âge, le sexe et l'intensité dépressive hétéro-évaluée (MADRS)

	Score d'EI global		Score d'EI par domaine			Score d'EI par item		
	β	p	Domaine	β	p	Effet indésirable	β	p
MADRS	0.229	0.017*	NS	NS	NS	Tr. de la concentration	0.400	<0.001*
QIDS	0.464	< 0.001*	Digestif	0.230	0.019*	Sècheresse cutanée	0.379	0.001
			Cardiovasculaire	0.279	0.004*	Tr. de la concentration	0.073	0.506
			Cutané	0.339	<0.001*	Malaise général	0.273	0.020*
			Neurologique	0.282	0.004*	Fatigue	0.342	0.003*
			Autres	0.414	<0.001*	Diminution de l'énergie	0.422	<0.001*
BAS	0.441	< 0.001*	Digestif	0.160	0.130	Nausées vomissements	0.249	0.019*
			Cardiovasculaire	0.367	<0.001*	Palpitations	0.358	<0.001*
			Cutané	0.290	0.006*	Vertiges	0.238	0.025*
			Neurologique	0.208	0.055	Transpiration	0.158	0.133
			Sensoriel	0.4775	<0.001*	Démangeaisons	0.310	0.004*
			Sommeil	0.2360	0.024*	Sècheresse cutanée	0.181	0.097
			Autres	0.381	<0.001*	Céphalées	0.307	0.004*
						Vision floue	0.344	0.001*
						Tr. de l'endormissement	0.255	0.015*
						Tr. de la concentration	0.150	0.128
						Malaise général	0.312	0.003*
						Agitation	0.363	<0.001*
						Fatigue	0.279	0.007*
STAI-YA	0.315	0.002*	Autres	0.499	<0.001*	Anxiété	0.426	<0.001*
						Tr. de la concentration	0.178	0.061
						Malaise général	0.324	0.001*
						Agitation	0.390	<0.001*
						Fatigue	0.288	0.004*
						Diminution de l'énergie	0.250	0.015*
Rosenberg	-0.285	0.020*	Autres	-0.364	0.003*	Anxiété	-0.389	0.001*
						Tr. de la concentration	-0.168	0.139
						Malaise général	-0.257	0.040*
						Fatigue	-0.424	<0.001*
BFI Névrosisme	0.294	0.002*	Urogénital	0.257	0.009*	Tr. de l'urination	0.328	<0.001*
			Autres	0.389	<0.001	Anxiété	0.438	<0.001*
						Malaise général	0.286	0.004*
						Agitation	0.265	0.007*
						Fatigue	0.336	<0.001*
ISF	0.242	0.023*	Digestif	0.308	0.004*	NS	NS	NS
			Cardiovasculaire	0.225	0.039*			
			Cutané	0.222	0.041*			
			Sommeil	0.183	0.081			
EGF	NS	NS	Digestif	-0.221	0.046*	Sècheresse buccale	-0.333	0.003*
CTQ total	0.302	0.002*	Cutané	0.216	0.028*	Perte du désir sexuel	0.314	0.001*
			Urogénital	0.269	0.006*	Prise de poids	0.319	0.001*
			Autres	0.323	<0.001*			
Abus sexuel	0.211	0.029*	NS	NS	NS	NS	NS	
Abus émotionnel	0.336	<0.001*	Cardiovasculaire	0.225	0.024*	NS	NS	NS
			Cutané	0.198	0.045*			
			Sensoriel	0.259	0.010*			
			Sommeil	0.203	0.032*			
			Autres	0.297	0.002*			
Négligence émo.	NS	NS	Autres	0.263	0.007*	NS	NS	NS
Age au premier EDC	-1.820	0.074	Cardiovasculaire	-0.237	0.157	Douleurs thoraciques	-0.335	0.043*
			Cutanés	-0.193	0.254	Transpiration	-0.307	0.068

β : coefficient standardisé ; p : p-value ; NS : non significatif ; * résultat significatif au seuil $\alpha = 0,05$

Annexe 4. Différences de survenue d'effets indésirables au sein des groupes définis par les variables catégorielles à l'étude. ANCOVA pour les analyses préalables ayant montré une corrélation significative (ANOVA ; $p < 0,05$) maintenue après corrections pour comparaisons multiples (méthode de Benjamini-Hochberg) et résultats après ajustement, le cas échéant, par l'âge, le sexe et l'intensité dépressive hétéro-évaluée (MADRS)

Score d'EI	Variable	Groupes comparés	DM	DS	p
Total	Âge	40-60 ans – 60 ans et +	4.00	1.11	0.001 ^{b*}
Autres EI	Âge	40-60 ans – 60 ans et +	1.391	0.337	< 0.001 ^{b*}
EI sexuels	Sexe	Femmes – Hommes	-1.06	0.201	< 0.001 ^{b*}
Céphalées		40-60 ans – 60 ans et +	0.370	0.101	0.001 ^{t*}
Tremblements		Association – Séro	0.38633	0.113	0.008 ^{t*}
		Association – IMAO	0.72669	0.257	0.044 ^{t*}

DM : différence moyenne ; DS : déviation standard ; p : p-value ; ^b : correction de Bonferonni, ^t : correction de Tukey ; * résultat significatif au seuil $\alpha = 0,05$

Auteur : Anna LEVY

Titre : Caractéristiques cliniques, biologiques, sociodémographiques et environnementales associées à la survenue d'effets indésirables sous traitement antidépresseur dans une cohorte de patients présentant un trouble dépressif résistant

Directeur de thèse : Dr Antoine YRONDI

Lieu et date de soutenance : Toulouse, le 4 Novembre 2020

Résumé

Introduction : Le trouble dépressif est une affection psychiatrique invalidante dont le risque de récurrence et de chronicisation justifie la prescription d'un traitement médicamenteux. Or, l'efficacité des antidépresseurs (AD) proposés reste partielle et les échecs thérapeutiques définissent le trouble dépressif résistant (TDR). La survenue d'effets indésirables (EI) apparaissant comme l'un des principaux déterminants de l'interruption anticipée du traitement, l'objectif de ce travail était de déterminer les paramètres associés à la survenue d'EI sous AD dans une cohorte de patients présentant un TDR.

Méthodes : Une étude observationnelle, transversale et multicentrique a été menée à partir des données du réseau français de Centres Experts Dépression Résistante. Les analyses statistiques se sont intéressées, pour les 108 patients inclus, à la survenue globale et au profil des EI observés (9 catégories, 32 items).

Résultats : Les EI étaient influencés par l'âge et le sexe ; positivement associés à l'intensité de la symptomatologie anxieuse, dépressive et suicidaire, à la présence de traits de personnalité émotionnellement labile, aux antécédents de traumatismes infantiles (abus sexuels, abus et négligences émotionnels) ; et négativement associés à l'estime de soi, à l'évaluation du fonctionnement global, et à l'âge au diagnostic du premier épisode.

Conclusion : Utilisant des variables accessibles en pratique courante, les résultats de ce travail s'inscrivent dans la dynamique d'une médecine personnalisée qui pourrait permettre, à travers une prise en charge pharmacologique intégrée, de favoriser le maintien des traitements antidépresseurs et donc, *in fine*, de limiter le risque de résistance thérapeutique.

Mots-clés : Centres Experts, dépression résistante, antidépresseurs, effets indésirables

Discipline administrative : médecine spécialisée clinique

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan
37, Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Author : Anna LEVY

Title : Clinical, biological, sociodemographic and environmental factors associated with the occurrence of side-effects in a population of patients with treatment-resistant depression receiving antidepressant medication

Thesis supervisor : Dr Antoine YRONDI

Thesis defense : Toulouse, November 4, 2020

Abstract

Introduction : Major depressive disorder is a disabling psychiatric condition that comes along with a risk of recurrence and chronicization encouraging the prescription of drug medication. However, the effectiveness of antidepressants (ADs) remains partial and therapeutic failures define treatment-resistant depression (TRD). Since the occurrence of side effects (SEs) appears to be one of the main determinants of early discontinuation of treatments, the objective of this study was to determine the parameters associated with the occurrence of SEs under ADs, in a cohort of patients with TRD.

Methods : An observational, cross-sectional and multicentric study was carried out using data from the French network of Expert Centers for treatment-resistant depression. For the 108 patients included, the statistical analyses focused on the overall occurrence and on the profile of the SEs (9 categories, 32 items).

Results : SEs were influenced by age and sex ; positively associated with the intensity of anxious, depressive and suicidal symptoms, the presence of emotionally labile personality traits, a history of childhood trauma (sexual abuse, emotional abuse and neglect) ; and negatively associated with self-esteem, assessment of overall functioning, and age at diagnosis of first episode.

Conclusion : Using variables accessible in common practice, these results fall within the dynamic of a more personalized medicine that could allow, through integrated pharmacological management, the maintenance of antidepressant treatments, and therefore limit the risk of therapeutic resistance.

Key-words : Expert Centers, treatment-resistant depression, antidepressant, side effects

Administrative discipline : specialized medicine

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan
37, Allées Jules Guesde 31000 Toulouse