

HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET DEPRESSION

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. CHARRAK MOUNIR

Né le 20 AOUT 1988 à MEKNES

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Dépression-Homocystéine-Folates-Vitamine B6-Vitamine B12.

MEMBRES DE JURY

Mr. MZ. BICHRA

Professeur de Psychiatrie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de microbiologie

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur d'Hématologie biologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)

17 JUIN 2013



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

DOYENS HONORAIRES :

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

2

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Jamal TAOUFIK
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Neurochirurgie
Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phtisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil

Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-physiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI

Gastro-Entérologie
Neurologie

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabih
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUHOUCHE Rachida
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. CHELLAOUI Mounia
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. GOURINDA Hassan
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-ptisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique

Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie

Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nouridine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Anesthésie Réanimation

Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-ptisiologie
Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Anesthésie réanimation

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed

Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Cardiologie
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCI Mohame
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

**Enseignants Militaires*

DÉDICACES

Je dédite cette thèse...

A ceux qui me sont les plus chers :

MES PARENTS

Sans leur soutien et leurs encouragements
indéfectibles je ne serai pas là aujourd'hui.

J'espère être à la hauteur de leurs sacrifices.

Ces dédicaces ne seraient pas complètes sans une
pensée pour ma grande famille, mes amis et pour les
personnes qui m'ont apporté leur aide et qui ont ainsi
contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette
thèse.

REMERCIEMENTS

A notre Maitre et Président de thèse
Monsieur Le Professeur BICHRA Mohamed Zakaria
Professeur de Psychiatrie

Pour l'immense honneur que vous m'avez fait en
acceptant de présider ce jury.

Ainsi que pour le privilège d'examiner et de juger
notre ouvrage, malgré toutes les obligations qui
incombent à un maitre de votre rang

Que ce travail soit le témoignage de ma haute
considération, de ma profonde reconnaissance et de
mon sincère respect.

A notre Maitre et Rapporteur de thèse

Madame Le Professeur TELLAL Saida

Professeur de Biochimie

Je lui suis également très reconnaissant pour m'avoir confié un sujet aussi passionnant, ainsi que pour tout le temps, la confiance et la liberté qu'elle m'a accordée tout le long de l'élaboration de ce travail.

Ses conseils avisés étaient nécessaires pour l'aboutissement de cette thèse. Attentive et disponible malgré ses nombreuses charges, sa compétence, sa rigueur scientifique et sa clairvoyance m'ont beaucoup appris.

Puisse ce travail représenter l'expression de ma grande estime et mes sentiments les plus sincères.

A notre Maitre et Juge de thèse
Madame Le Professeur EL HAMZAOUI Sakina
Professeur de microbiologie

Que je remercie chaleureusement pour l'honneur
qu'elle m'a fait de s'être intéressé à ce travail et
d'avoir accepté de le juger.

Je reste très touché par la gentillesse avec laquelle
elle m'a accueillie.

Puisse ce travail être pour moi, l'occasion de lui
exprimer mon profond et ma gratitude la plus sincère.

A notre Maitre et Juge de thèse
Madame Le Professeur MESSAOUDI Nezha
Professeur d'Hématologie biologique

A qui j'adresse mes plus chaleureux remerciements
pour avoir accepté de siéger parmi ce jury et
d'examiner ce travail.

Je reste très touché par la gentillesse avec laquelle
elle m'a accueillie.

Que ce travail soit le témoignage de ma
reconnaissance et mon profond respect.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	1
LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES TABLEAUX	5
INTRODUCTION	6

CHAPITRE I : VITAMINES B12 ET B9 - HOMOCYSTEINE

1. LA VITAMINE B12	9
1.1.STRUCTURE	9
1.2.NUTRITION	11
1.3.ABSORPTION ET TRANSPORT	12
1.4.METABOLISME	16
1.5.ELIMINATION	16
2. LES FOLATES	17
2.1 NUTRITION	17
2.2 FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES	18
2.3 METABOLISME	20
3. L'HOMOCYSTEINE	22
3.1 INTRODUCTION	22
3.2 VOIES DE SYNTHESE ET DE DEGRADATION	24
3.2.1 LA VOIE DE METHYLATION	24
3.2.1.1 POTENTIEL DE METHYLATION	24

3.2.1.2	SAM-SAH DANS LE METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE.....	25
3.2.2	LA VOIE DE TRANSSULFURATION	25
3.3	LES DIFFERENTES FORMES DE L'HOMOCYSTEINE CIRCULANTE.....	26
3.4	LES FACTEURS FAVORISANT UNE HYPERHOMOCYSTEINEMIE.....	29
3.4.1	FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	29
3.4.2	FACTEURS NUTRITIONNELS.....	30
3.4.3	FACTEURS GENETIQUES	31
3.5	LES DIFFERENTES PATHOLOGIES DANS LESQUELLES UNE HYPERHOMOCYSTEINEMIE EST RETROUVEE.....	33
3.5.1	HOMOCYSTEINE ET DYSFONCTION VASCULAIRE...34	
3.5.1.1	HOMOCYSTEINE ET DIMINUTION DE LA FONCTION DE THROMBORESISTANCE ENDOTHELIALE	34
3.5.1.2	HOMOCYSTEINE ET LESIONS ENDOTHELIALES	34
3.5.2	HOMOCYSTEINE ET INSULINORESISTANCE	35
3.5.3	HOMOCYSTEINE ET STEATOSE.....	35
3.5.4	HOMOCYSTEINE ET PATHOLOGIES DU DEVELOPPEMENT	35
3.5.4.1	PATHOLOGIES GRAVIDIQUES	35
3.5.4.2	PATHOLOGIES DEVELOPPEMENTALES	36

3.5.5 HOMOCYSTEINE ET PATHOLOGIES LIEES AU VIEILLISSEMENT CEREBRAL.....	36
3.5.5.1 MALADIE D'ALZHEIMER	36
3.5.5.2 MALADIE DE PARKINSON	37
3.6 TRAITEMENT DE L'HYPERHOMOCYSTEINEMIE	37

CHAPITRE II : LES TROUBLES DEPRESSIFS

1. GENERALITES	39
2. DIAGNOSTIC	40
2.1 CRITERES DU DSM-IV CONCERNANT L'EPISODE DEPRESSIF CARACTERISE	40
2.2 CRITERES DU DSM-IV CONCERNANT LES TROUBLES DEPRESSIFS	42
3. INCIDENCE ET PREVALENCE	47
4. FACTEURS FAVORISANTS	48
4.1 FACTEURS LIES A UNE AFFECTION ORGANIQUE.....	48
4.2 FACTEURS LIES A DES PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES...49	
4.3 FACTEURS LIES A DES SUBSTANCES PSYCHOTROPES	51
5. FACTEURS DE RISQUE	52
5.1 LE SEXE	52
5.2 L'AGE	52
5.3 LE NIVEAU SOCIOPROFESSIONNEL	52
5.4 LA SITUATION FAMILIALE	53
5.5 UNE SENSIBILITE GENETIQUE.....	53
5.6 UNE FORTE COMORBIDITE	53

6. FACTEURS PROTECTEURS	54
7. BIOLOGIE DE LA DEPRESSION.....	54
7.1 HYPOTHESE MONOAMINERGIQUE.....	54
7.2 AUTRES HYPOTHESES.....	57
8. TRAITEMENT DE LA DEPRESSION	58
8.1 LES DIFFERENTES PHASES DU TRAITEMENT	58
8.1.1 La phase aigue.....	58
8.1.2 La phase de consolidation.....	59
8.1.3 La phase de maintenance.....	59
8.2 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE LA DEPRESSION	
8.2.1 Choix du traitement.....	60
8.2.2 Durée du traitement.....	61
8.2.3 Effets indésirables.....	62
8.2.4 Efficacité.....	62
8.3 TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES DE LA	
DEPRESSION.....	63
8.3.1 LA PSYCHOTHERAPIE	63
8.3.2 L'ELECTROSTIMULATION	63
9. IMPACT DE LA DEPRESSION	64
9.1 GENERALITES	64
9.2 INCAPACITE ET QUALITE DE VIE	64
9.3 COUTS ET CONSOMMATION DE RESSOURCES	65

**CHAPITRE III : HOMOCYSTEINE, MOLECULES IMPLIQUEES
DANS SON METABOLISME ET PATHOLOGIE DEPRESSIVE**

1. VITAMINES B DANS LA PATHOLOGIE DEPRESSIVE	67
1.1 ACIDE FOLIQUE ET DEPRESSION.....	67
1.2 VITAMINES B6 ET B12 DANS LA DEPRESSION.....	72
2. PATHOLOGIE VASCULAIRE, DEPRESSION ET HYPERHOMOCYSTEINEMIE.....	76
3. NEUROTOXICITE DE L'HOMOCYSTEINE.....	78
4. HOMOCYSTEINE ET ALTERATION DES NEUROTRANSMETTEURS.....	80
5. MUTATIONS GENETIQUES ET HYPERHOMOCYSTEINEMIE....	82
6. TRAITEMENT DE LA DEPRESSION : TEMPS DE CONSIDERER L'ACIDE FOLIQUE ET LA SAM	
6.1 FOLATES DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION.....	83
6.2 TRAITEMENT PAR LA SAM.....	85
7. RELATION ENTRE DEPRESSION ET HOMOCYSTEINE.....	86
CONCLUSION_____	90
RESUMES_____	91
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES_____	94

ILLUSTRATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

5,10-MTHF	5,10-méthylène-tétrahydrofolate
5-MTHF	5-méthyl- H4PteGlu
Ab42	Peptide b-amyloïde
ADN	Acide désoxyribonucléique
AdoCbl	Adénosylcobalamine
ANC	Apports nutritionnels conseillés
APA	American Psychiatric Association
ARN	Acide ribonucléique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BH4	Tetrahydrobioptérine
BHMT	Bétaïne-homocystéine méthyltransférase
Cbl	Cobalamine ou vitamine B12
CBS	Cystathionine β -synthase
CGI	Clinical Global Impression
CIM	Classification Internationale des Maladies
CoA	Coenzyme-A
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DHFR	Dihydrofolate réductase
DSM-IV	Diagnostic of Mental Disorders 4th release
EDC	Episode Dépressif Caractérisé
FI	Facteur Intrinsèque
ESEMeD	European Study of the Epidemiology of Mental Disorders
FDA	Food and Drug Administration
H4PteGlu	Tétrahydrofolate
HA	Acide homocystéique
HAMD	Hamilton Depression Rating Scale
Hcy	Homocystéine
HIAA	Acide 5-Hydroxy-Indol Acétique
HTL	Homocystéine thiolactone

HVA	Homovanillique Acide
IC	Intervalle de confiance
IFC	Intestinal folate carrier
IMAO	Inhibiteurs non selectifs de la MonoAmine Oxydase
IRS	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine
IRSN	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de La Noradrenaline
ISRS	Inhibiteur Selectifs de la Recapture de la Serotonine
LCR	Liquide céphalo-rachidien
IQ	Intelligence Quotient
MA	Maladie d'Alzheimer
MeCbl	Méthylcobalamine
MHPG	3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol
MMA	Methylmalonic acid - Acide méthylmalonique
MMeCoA	Méthylmalonylcoenzyme A
MP	Maladie de Parkinson
MTHF	5- méthyl-H4PteGlu, 5-méthyltétrahydrofolate
MTHFR	méthylène tétrahydrofolate réductase
MTR, MS	Méthionine synthase
MTRR	Méthionine synthase réductase
NCS-R	National comorbidity Survey – Replicate
NMDA	N-Méthyl-D-aspartate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PLP	Phosphate de pyridoxal (vitamine B6)
PL	Pyridoxal
PM	Pyridoxamine
PMP	Pyridoxamine 5'-phosphate
PN	Pyridoxine
PNMT	Phényléthanolamine N-méthyltransférase
PNP	Pyridoxine 5'-phosphate
PteGlu	Ptéroylpolyglutamate
PteGlu	Ptéroylmonoglutamate (acide folique)

QALY	Quality-Adjusted Life Year
ROS	Reactive Oxygen Species
SAH	S-adénosyl-L-homocystéine
SAM	S-adénosylméthionine
ScoA	Succinyl coenzyme A
SIDA	Syndrome de l'immunodéficience acquise
SNC	System Nerveux Central
SNP	Single nucleotid polymorphism
TC I	Transcobalamine I
TC II	Transcobalamine II
TC III	Transcobalamine III
tHcy	Homocystéine totale
THF	Tétrahydrofolate
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
VMA	Acide Vanillyl-Mandélique
WMHS	World Mental Health Survey

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la vitamine B12 _____	10
Figure 2 : Vue d'ensemble sur le transport et l'absorption de la vitamine B12 _____	14
Figure 3 : Absorption et Transport : Implication des protéines de transport de la vitamine B12 dans les mécanismes d'absorption intestinale (figure de gauche) et d'entrée de la vitamine dans les cellules (figure de droite) _____	15
Figure 4 : Structures en 2D (gauche) et en 3D (droite) de l'acide folique ____	17
Figure 5 : Schéma d'absorption des folates au niveau intestinal _____	19
Figure 6 : Cycle des folates _____	21
Figure 7 : Structures en 2D (gauche) et en 3D (droite) de l'homocystéine. ____	23
Figure 8 : Métabolisme de l'homocystéine _____	26
Figure 9 : Différentes formes de l'homocystéine dans le plasma humain ____	28
Figure 10 : Enzymes intervenant dans le métabolisme de l'homocystéine pour lesquels des polymorphismes associés à une hyperhomocystéinémie ont été décrits _____	32
Figure 11 : Arbre décisionnel aidant à la détection de trouble de l'humeur, une flèche bleue indique l'existence de la condition mentionnée _____	46
Figure 12 : hypothèse monoaminergique de la dépression _____	56
Figure 13 : Evolution des symptômes dépressifs et phases de traitement _____	60
Figure 14 : Mécanismes neurotoxiques induits par l'homocystéine, d'après Bottigliéri _____	80

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les besoins journaliers en cobalamine _____ **12**

Tableau II : L'apport journalier recommandé en folates _____ **18**

Tableau III : Valeurs normales et pathologiques d'homocystéine _____ **29**

Tableau IV : Sévérité de l'hyperhomocystéinémie selon les facteurs
étiologiques _____ **33**

INTRODUCTION

Si la dépression de l'humeur est dans certains cas un symptôme de la maladie, la connaissance de l'étiologie conduirait à la prévention et la connaissance de la pathogénèse conduirait à une guérison. Même s'il y a probablement plusieurs causes de la dépression, l'hypothèse est que des facteurs génétiques et environnementaux élèvent les niveaux d'homocystéine, ce qui provoque des maladies vasculaires du cerveau et / ou des modifications des neurotransmetteurs, causant ainsi la dépression.

Depuis la découverte des folates en 1945 et de la vitamine B12 en 1948, de nombreux travaux ont décrit les troubles neuropsychiatriques associées à des carences en ces vitamines. Il y a des similitudes et des différences dans les manifestations cliniques observées en cas de carences en ces deux vitamines. La réaction biochimique centrale qui unifie l'acide folique et la vitamine B12 implique la méthylation de l'homocystéine (Hcy) en méthionine, qui est catalysée par la méthionine synthétase (MTR). La diminution de l'activité de MTR et par conséquent l'augmentation de l'Hcy peut conduire à de sévères conséquences métaboliques. Des concentrations élevées de Hcy sont toxiques non seulement pour les cellules endothéliales vasculaires, mais également pour les cellules neuronales. Des taux sanguins élevés d'Hcy ont été associés à plusieurs troubles psychiatriques et neurodégénératifs tels que la dépression, les troubles schizophréniques, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (MP). Plusieurs mécanismes potentiels ont été proposés, soutenus par des études

vastes, qui peuvent aider à définir le développement d'approches de prévention et de traitement efficaces [1-4].

La dépression est un symptôme commun ou un trouble ayant un impact majeur sur la santé publique. Le rôle possible des facteurs nutritionnels dans la pathogenèse des troubles neuropsychiatriques a été longuement débattu et des études cliniques ont montré une relation inverse entre l'état des folates et la dépression [5-8].

L'objectif de ce travail est de dégager les nombreux éléments pouvant soutenir l'hypothèse du rôle de l'homocystéine dans la dépression.

La première partie de ce travail est consacrée aux métabolismes de la vitamine B12, B9 et de l'homocystéine.

La deuxième partie est consacrée aux troubles dépressifs.

Enfin, la troisième partie de ce travail met notamment le lien entre l'hyperhomocystéinémie et la dépression.

CHAPITRE I : VITAMINES B12 ET B9 – HOMOCYSTEINE

1. LA VITAMINE B12

1.1.STRUCTURE

Le terme cobalamine (Cbl) fait référence à une famille de composés dont la structure est montrée en **Figure 1**. La vitamine B12, ou cyanocobalamine, est une molécule de 1355 Da composée de deux parties : un groupe planaire (noyau corrine) constitué par une structure annulaire entourant un atome de cobalt et un groupe nucléotidique qui consiste en une base, le 5,6-diméthylbenzimidazole et un ribose phosphorylé estérifié avec le 1-amino, 2- propanolol. La vitamine B12 est appelée cyanocobalamine car lorsqu'elle a été isolée initialement à partir du foie, sa position beta était occupée par un groupement cyano. La Cbl ne possède pas un ligand dans son cobalt en position beta. Différentes formes de vitamine B12 résultent du remplacement du cyanide par un groupement hydroxylé, adénosyl, ou méthyl. Généralement elles sont appelées cobalamines [9].

La Cbl est synthétisée par certains microorganismes à l'instar des bactéries ou des levures. Certaines souches de microorganismes produisent la Cbl en excès par rapport à leur besoin et représentent ainsi une excellente source de Cbl commerciale utilisée en pharmacologie.

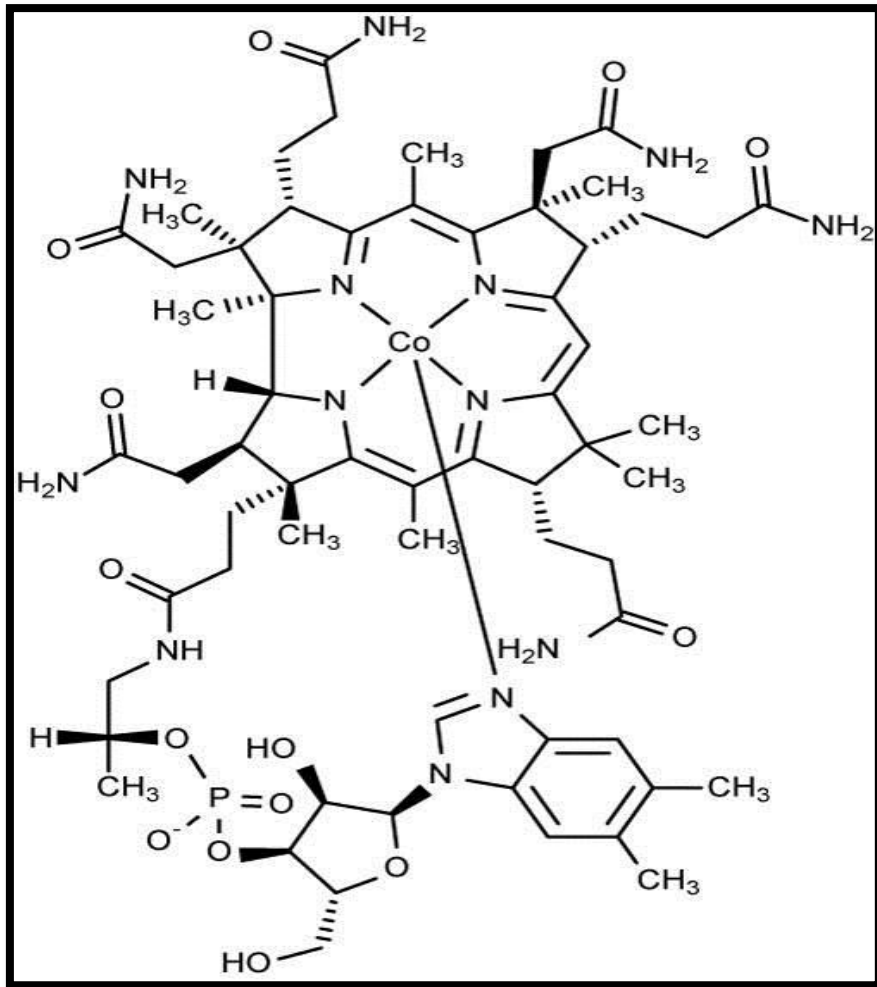


Figure 1 : Structure de la vitamine B12 [10]

1.2 NUTRITION

Les êtres humains reçoivent la Cbl uniquement à partir de l'alimentation. Les protéines animales sont la source majeure de la Cbl chez les non-végétariens. Les viandes issues des organes parenchymateux (abats) sont les plus riches en Cbl ($> 10 \mu\text{g}$ de Cbl par 100 g de poids sec). Les poissons et le muscle strié animal, les produits laitiers et le jaune d'œuf contiennent 1 à $10 \mu\text{g}$ de Cbl par 100 g de poids sec. En moyenne, un sujet occidental non-végétarien ingère entre 5 et $7 \mu\text{g}$ de Cbl par jour, ce qui participe à l'équilibre physiologique de la balance en Cbl. Une diététique végétarienne apporte en moyenne entre 0,25 et $0,5 \mu\text{g}$ de Cbl par jour. Par conséquent, la plupart des végétariens ne reçoivent pas l'apport journalier recommandé et sont à risque de développer une carence.

Les besoins journaliers en Cbl dans les différentes catégories sont comme suite : homme, $2,4 \mu\text{g/j}$; femme en dehors de la grossesse, $2,4 \mu\text{g/j}$; femme enceinte, $2,6 \mu\text{g/j}$; femme allaitante, $2,8 \mu\text{g/j}$; sujet jeune (entre 9 et 18 ans), 1,5 à $2,4 \mu\text{g/j}$ [11-13].

Le tableau I indique les besoins journaliers en cobalamine.

Tableau I : Les besoins journaliers en cobalamine [14]

Estimated average requirements (EARs) and recommended nutrient intakes (RNIs) for vitamin B₁₂, by group		
Group	EAR (µg/day)	RNI (µg/day)
<i>Infants and children</i>		
0–6 months	0.3	0.4
7–12 months	0.6	0.7
1–3 years	0.7	0.9
4–6 years	1.0	1.2
7–9 years	1.5	1.8
<i>Adolescents</i>		
10–18 years	2.0	2.4
<i>Adults</i>		
19–65 years	2.0	2.4
65+ years	2.0	2.4
<i>Pregnant women</i>	2.2	2.6
<i>Lactating women</i>	2.4	2.8

1.3 ABSORPTION ET TRANSPORT :

La vitamine B12 d'origine alimentaire est rarement présente à l'état libre. Après ingestion des aliments, la Cbl est libérée de son support protéique par les sécrétions chlorohydropeptiques de l'estomac et se fixe à l'haptocorrine. Celle-ci assure le transport de la Cbl de l'estomac jusqu'au duodénum. A ce niveau, l'haptocorrine est partiellement dégradée par les enzymes pancréatiques exocrines. La Cbl libérée se combine au facteur intrinsèque (FI) synthétisé par les cellules pariétales gastriques. Le FI est résistant à l'action de la trypsine. Le complexe FI-Cbl est ensuite internalisé par les cellules de l'iléon terminal par l'intermédiaire d'un/des récepteur(s). Cette absorption se fait selon un

mécanisme de transport actif, saturable, extrêmement spécifique. Le complexe pénètre dans l'entérocyte par endocytose et y est dissocié [15-17]. L'absorption est lente puisqu'il faut 8 à 12 heures avant que la vitamine B12 fixée au niveau de l'iléon n'apparaisse dans la circulation sanguine. La Cbl quitte l'entérocyte liée à un transporteur protéique : la transcobalamine II (TCII). Le complexe TCII-Cbl est libéré dans la circulation sanguine et est capté par l'ensemble des tissus de l'organisme.

La TCII est synthétisée par l'hépatocyte. Le complexe formé par la vitamine B12 et son transporteur, la TC II, circule dans le sang, se fixe par sa partie protéique à un récepteur membranaire spécifique et pénètre dans la cellule. Toutes les cellules synthétisant de l'ADN sont supposées posséder un récepteur spécifique du complexe [18]. La partie protéique est dégradée dans le lysosome et la vitamine B12 est libérée. Elle quitte alors les endosomes et est transformée en coenzymes actifs : méthylcobalamine (MeCbl) au niveau du cytoplasme ou adénosylcobalamine (AdoCbl) au niveau de la mitochondrie [19].

La majeure partie de la Cbl contenue dans les cellules serait liée aux enzymes B12- dépendantes, la méthylmalonyl-CoA (MMCoA) mutase et la MTR [20].

Les principales étapes de l'absorption et de transport de la vitamine B12 sont présentées dans les **Figures 2 et 3**.

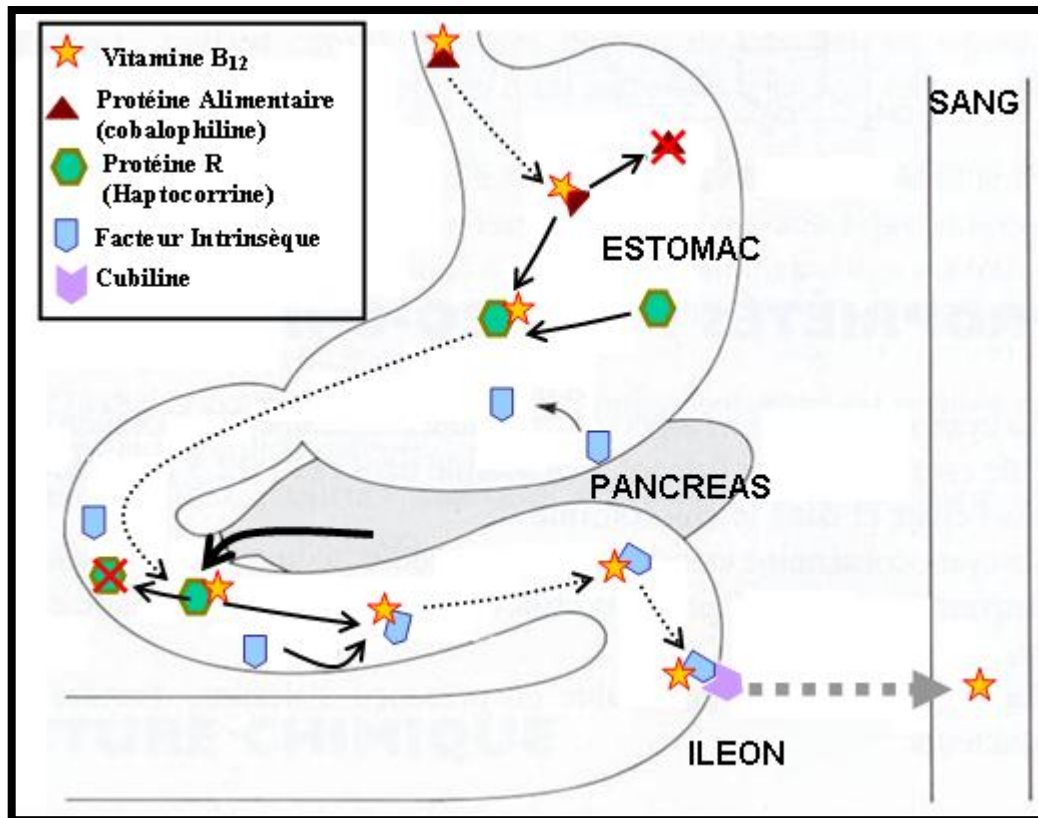


Figure 2 : Vue d'ensemble sur le transport et l'absorption de la vitamine B12

[21]

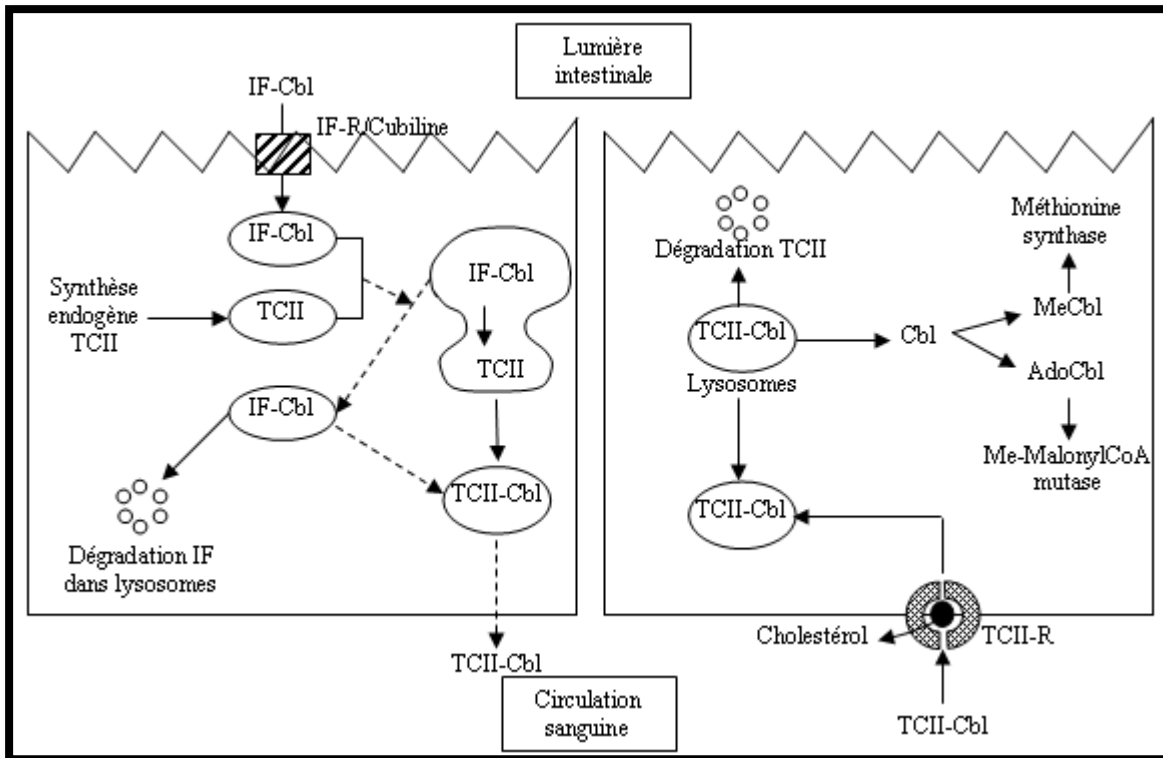


Figure 3 : Absorption et transport : Implication des protéines de transport de la vitamine B12 dans les mécanismes d'absorption intestinale (figure de gauche) et d'entrée de la vitamine dans les cellules (figure de droite). Les flèches en pointillés représentent les voies encore inconnues. (Cbl : Cobalamine ; MeCbl : méthylcobalamine ; AdoCbl : Adénosylcobalamine ; IF : facteur intrinsèque ; TCII : transcobalamine II) [21]

1.4 METABOLISME :

REACTION DE TRANSMETHYLATION :

Les cobalamines sont des coenzymes qui permettent à des enzymes spécifiques de transférer des groupements monocarbonés. La MeCbl est indispensable à l'activité de la méthionine synthase, qui catalyse la méthylation de l'Hcy en méthionine, tout en permettant la régénération de l'acide tétrahydrofolique (THF), forme active des folates à partir du N5 méthyltétrahydrofolate (MTHF) [22, 23].

REACTION D'ISOMERISATION :

L'AdoCbl est le cofacteur de la MMCoA mutase, enzyme mitochondriale qui catalyse l'isomérisation du MMCoA en succinyl coenzyme A (ScoA) [24, 25]. Ce dernier est ensuite métabolisé en acide succinique et intégré dans le cycle de Krebs. Le blocage de cette voie succinate est alors observé en cas de carence, entraînant l'accumulation d'acide méthyl malonique (MMA) et son excrétion dans les urines [26].

1.5 ELIMINATION :

La principale voie d'excrétion de la vitamine B12 est la bile. La majeure partie de cette excrétion biliaire est réabsorbée au niveau de l'iléon. C'est ce que l'on nomme le cycle entérohépatique des Cbl. L'élimination urinaire est très faible (moins de 0,25 µg par jour).

2. LES FOLATES

2.1.NUTRITION

La vitamine B9 (acide folique, ou folate) (**La Figure 4** montre sa structure). Se trouve dans l'alimentation et principalement dans les légumes verts (épinards, concombre, asperges, fenouil, *etc.*), les levures, le foie. Les besoins en folates sont élevés car ils interviennent, outre dans le métabolisme des monocarbone, dans la synthèse des purines, éléments indispensables à la synthèse des acides nucléiques (ARN et ADN). Chez l'enfant de 0 à 12 ans, les apports nutritionnels conseillés (ANC) varient de 70 à 250 µg/jour. Chez l'adolescent de 13 à 19 ans, ainsi que chez les adultes, les ANC sont autour de 300 µg/jour. En revanche, pour la femme enceinte ou allaitante les besoins sont supérieurs à 400 µg/jour [27]. (Le **Tableau II** indique l'apport journalier recommandé en folates.)

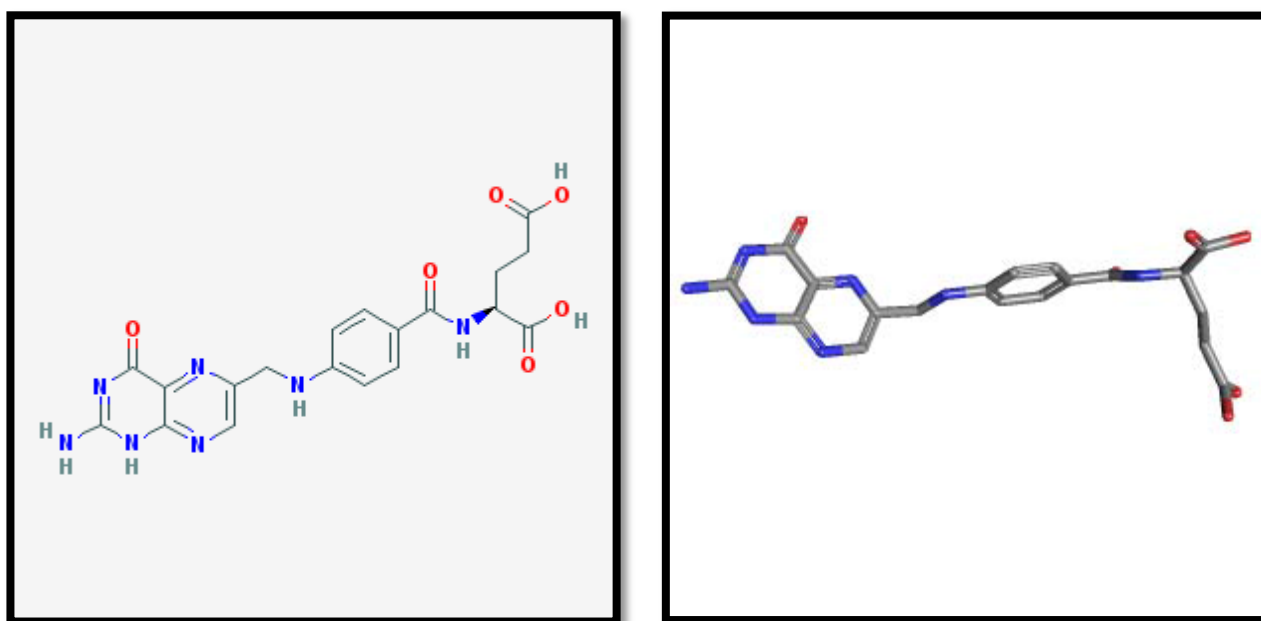


Figure 4. Structures en 2D (gauche) et en 3D (droite) de l'acide folique [28]

Tableau II : L'apport journalier recommandé en folates [29]

Tranche d'âge	Apports conseillés (µg/jour)
Nourrissons	70
Enfants 1-3 ans	100
Enfants 4-6 ans	150
Enfants 7-9 ans	200
Enfants 10-12 ans	250
Adolescents 13-15 ans	300
Adolescents 16-19 ans et hommes adultes	330
Adolescentes 16-19 ans et femmes adultes	300
Femmes enceintes et allaitantes	400

2.2. FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES :

Les folates alimentaires sont sous forme de polyglutamates ($\approx 90\%$) et de monoglutamates. Alors que le monoglutamate est absorbé à plus de 90% par l'intestin, seulement 20 à 30% des polyglutamates sont absorbés à ce niveau là grâce à l'IFC (Intestinal folate carrier) [30, 31]. La **Figure 5** montre le schéma d'absorption des folates au niveau intestinal.

Les folates facilitent le transfert des unités monocarbonées à partir de multiples biomolécules vers de nombreuses réactions biosynthétiques telles que la synthèse de purines et de pyrimidines, la synthèse de la méthionine à partir de l'Hcy [32].

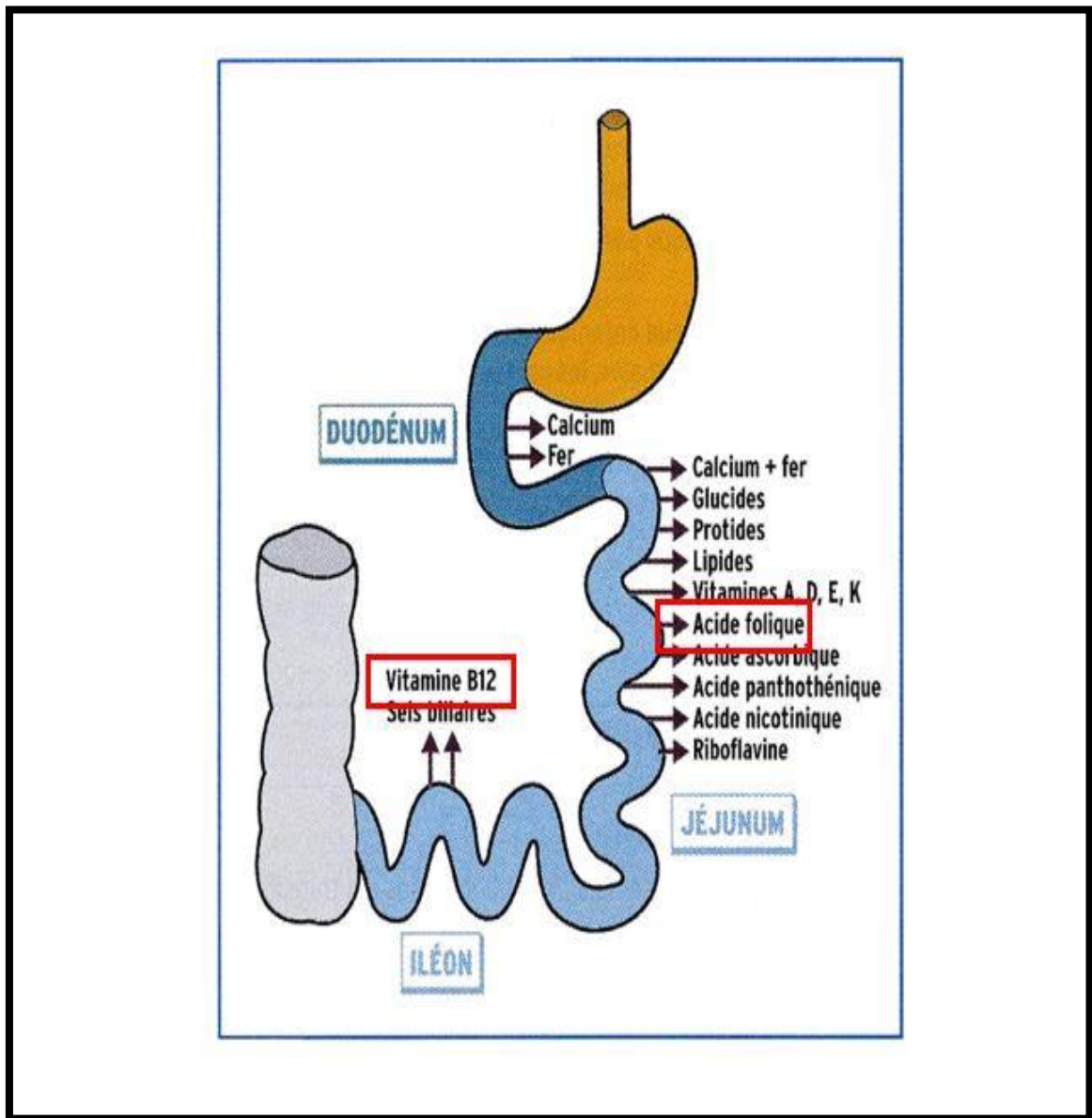


Figure 5 : Schéma d'absorption des folates au niveau intestinal [33]

2.3 METABOLISME

REDUCTION DE L'ACIDE FOLIQUE :

Pour être métaboliquement active, la molécule d'acide folique doit être réduite par une enzyme, la dihydrofolate réductase qui fixe d'abord 2, puis 4 atomes d'hydrogène sur la molécule, ce qui explique sa grande sensibilité à l'oxydation. Ainsi, le ptéroylglutamate subit une double réduction en THF.

METHYLATION DU THF :

La fixation des groupements monocarbonés conduits aux formes circulantes et actives (5,10-MTHF et 5-MTHF).

DEMETHYLATION DU 5-MTHF :

La molécule de 5-MTHF véhiculée par le sérum doit être déméthylée pour intégrer le cycle des folates et ce transfert de méthyle qui permet la synthèse de la méthionine, nécessite la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) et son cofacteur enzymatique, la MeCbl.

C'est en tant que donneur de méthyle que l'acide folique joue un rôle fondamental dans le métabolisme de l'Hcy.

La **Figure 6** montre le cycle des folates.

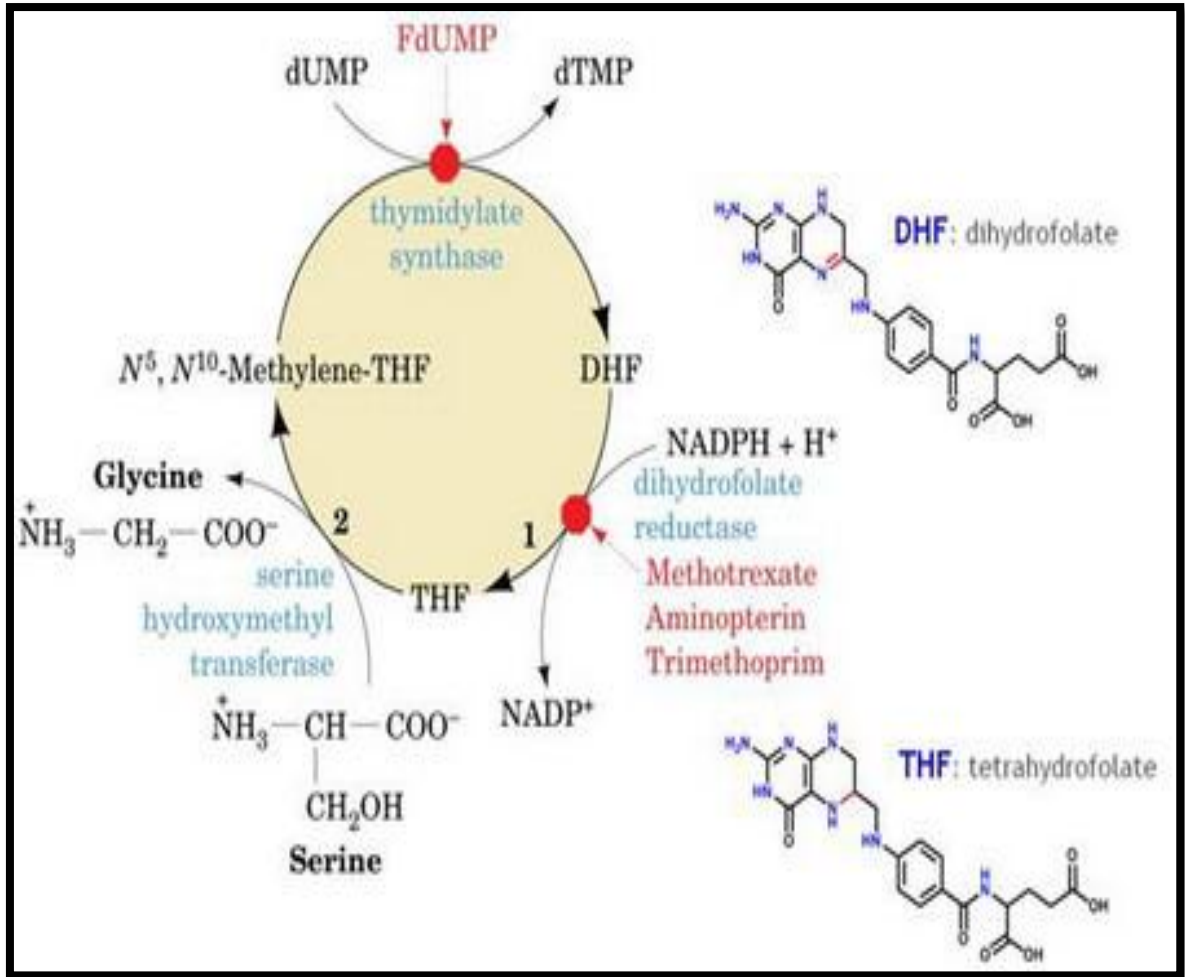


Figure 6 : Cycle des folates [34]

3. L'HOMOCYSTEINE

3.1. INTRODUCTION

En 1969, McCully et al. rapportent le cas d'un enfant souffrant d'homocystéinurie, de cystathioninurie et de méthylmalonurie secondaires à une anomalie du métabolisme de la Cbl, qui présentait des lésions artérielles ressemblant particulièrement à celles observées chez les patients souffrant de déficit en cystathionine- β -synthase (CBS) [35]. Cette observation a permis de proposer l'hypothèse que des taux plasmatiques élevés d'Hcy, retrouvés chez les patients avec une homocystéinurie, étaient responsables de l'apparition de lésions vasculaires précoces. En 1976, Wilcken et al. rapportent pour la première fois que les concentrations du disulfure mixte 'cystéine-homocystéine' étaient plus élevées chez les patients avec une coronaropathie en comparaison aux sujets contrôles après un test de charge en méthionine. Cette étude princeps a pavé la voie à plusieurs travaux depuis les années 1990 pour culminer en une méta-analyse en 1995 [36, 37]. Cette méta-analyse a identifié 27 études ayant inclus 4000 patients avec une atteinte vasculaire sténosante (coronaropathie, pathologies vasculaires périphériques et cérébrovasculaires) et 4000 sujets contrôles et a démontré que l'Hcy était un facteur de risque indépendant de ces pathologies vasculaires occlusives. L'hyperhomocystéinémie a par ailleurs été impliquée dans le défaut de fermeture du tube neural, dans la maladie d'Alzheimer, la démence et la perte de la fonction cognitive. Néanmoins, il est important de souligner que la relation entre l'hyperhomocystéinémie et les diverses affections suscitées est basée sur des données épidémiologiques sans que le lien de causalité ne soit formellement établi [38-40].

L'homocystéine (la **Figure 7** montre sa structure) est un acide aminé soufré dont le métabolisme se situe entre deux voies : (i) la voie de la méthylation en méthionine qui nécessite les folates et la vitamine B12 (ou la bétaine dans une réaction alternative) et (ii) la voie de la transsulfuration en cystathionine qui nécessite la pyridoxine 5'-phosphate. Ces deux voies sont coordonnées par la S-adénylméthionine (SAM) qui agit comme un inhibiteur allostérique de la MTHFR et comme un activateur de la CBS. L'hyperhomocystéinémie sévère peut être causée par de rares déficits génétiques des enzymes CBS ou MTHFR ou bien des enzymes impliquées dans la synthèse de la MeCbl et la méthylation de l'Hcy. L'hyperhomocystéinémie modérée peut être observée en cas d'altération de la voie de la méthylation (déficit en vitamine B12 ou en folate ou bien la thermolabilité de l'enzyme MTHFR). L'hyperhomocystéinémie faisant suite à un test de charge en méthionine peut être en rapport avec un génotype hétérozygote pour la CBS ou à un déficit en vitamine B6 [41].

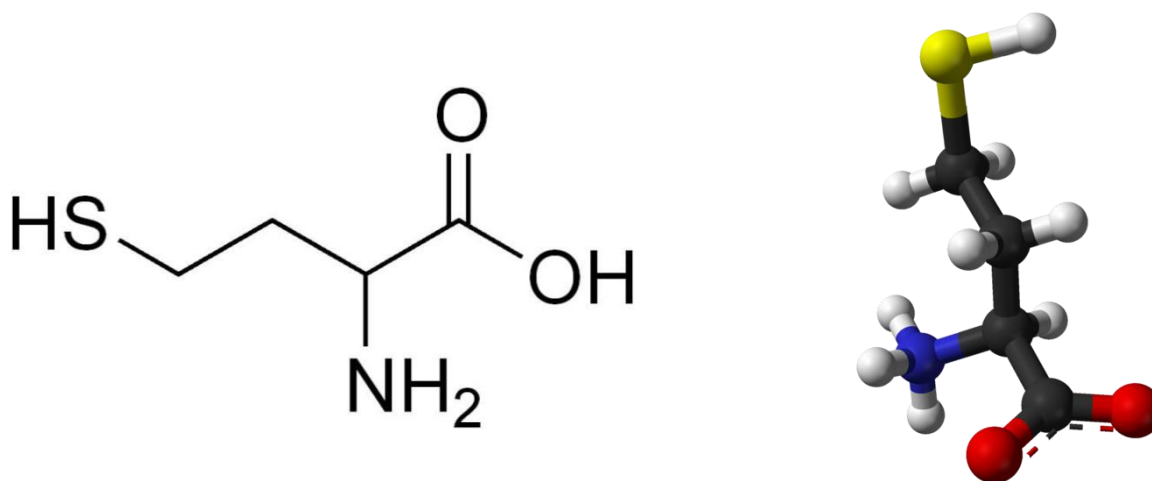


Figure 7 : Structures en 2D (gauche) [42] et en 3D (droite) [43] de l'homocystéine

3.2. VOIES DE SYNTHÈSE ET DE DÉGRADATION

3.2.1. LA VOIE DE METHYLATION

La reméthylation de l'Hcy pour former la méthionine se fait selon deux réactions enzymatiques distinctes. La principale réaction fait intervenir deux enzymes : la MTHFR et la MTR. Cette dernière enzyme est présente dans tous les organismes cellulaires, mais chez les procaryotes, la MTR est Cbl - indépendante. Chez les eucaryotes, en revanche, la MTR requiert pour son activité un cofacteur enzymatique, la MeCbl, forme active de la vitamine B12. Ce transfert du groupe méthyle, qui permet la synthèse de la méthionine, n'est donc possible qu'en présence de MeCbl ; d'où la synergie d'action entre la vitamine B9 et la vitamine B12 [44]. (**Figure 8**)

La deuxième réaction se déroule en grande partie au niveau du foie. Elle est de faible activité et fait intervenir une enzyme hépatique, la bêtaïne-homocystéine méthyltransférase (BHMT), la bêtaïne étant la molécule donneuse de groupement méthyle.

3.2.1.1. POTENTIEL DE METHYLATION

Comme cela a été évoqué précédemment, l'Hcy est un précurseur des réactions de méthylation qui débutent par la production de méthionine pour aboutir finalement à la synthèse de SAM. L'Hcy est un facteur limitant dans la synthèse de SAM et peut conditionner directement sa production. C'est donc un déterminant de la disponibilité en substrat méthylé pour les différentes méthyltransférases cellulaires (ADN méthyltransférases, Phosphatidyléthanolamine méthyltransférases, etc.) [45].

3.2.1.2. SAM-SAH DANS LE METABOLISME DE L'HOMOCYSTEINE

En plus d'être le substrat des méthyltransférases SAM-dépendantes, la SAM joue aussi un rôle dans la régulation des activités des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'Hcy. A l'inverse, la S-adénosyl-L-homocystéine (SAH) dont la structure est très proche de la SAM, va jouer un rôle antagoniste en empêchant le positionnement correct de la SAM sur sa protéine cible. La SAM est un effecteur allostérique de la CBS, un homotétramère dont la vitesse de catalyse peut être décuplée en présence de SAM. L'augmentation de SAM, et donc du potentiel de méthylation, va se traduire par un basculement du métabolisme de l'Hcy vers son catabolisme. Cette logique est corrélée au fait que la SAM est aussi un inhibiteur allostérique de la MTHFR, empêchant ainsi la reméthylation de l'Hcy par une diminution de la synthèse de MTHF. Ce dernier est le co-substrat dans la réaction de transméthylation de l'Hcy par la MTR et une diminution de la quantité de substrat va aboutir à une baisse de l'activité enzymatique [46, 47].

3.2.2. LA VOIE DE TRANSSULFURATION

Il n'existe qu'une seule voie de catabolisme de l'Hcy chez les mammifères, c'est celle de la transsulfuration qui est amorcée de manière irréversible par la CBS, une enzyme cytosolique, Phosphate de pyridoxal-dépendante (PLP, dérivé de la vitamine B6).

Biologiquement, la CBS est principalement impliquée dans les réactions de condensation de sérine sur l'Hcy.

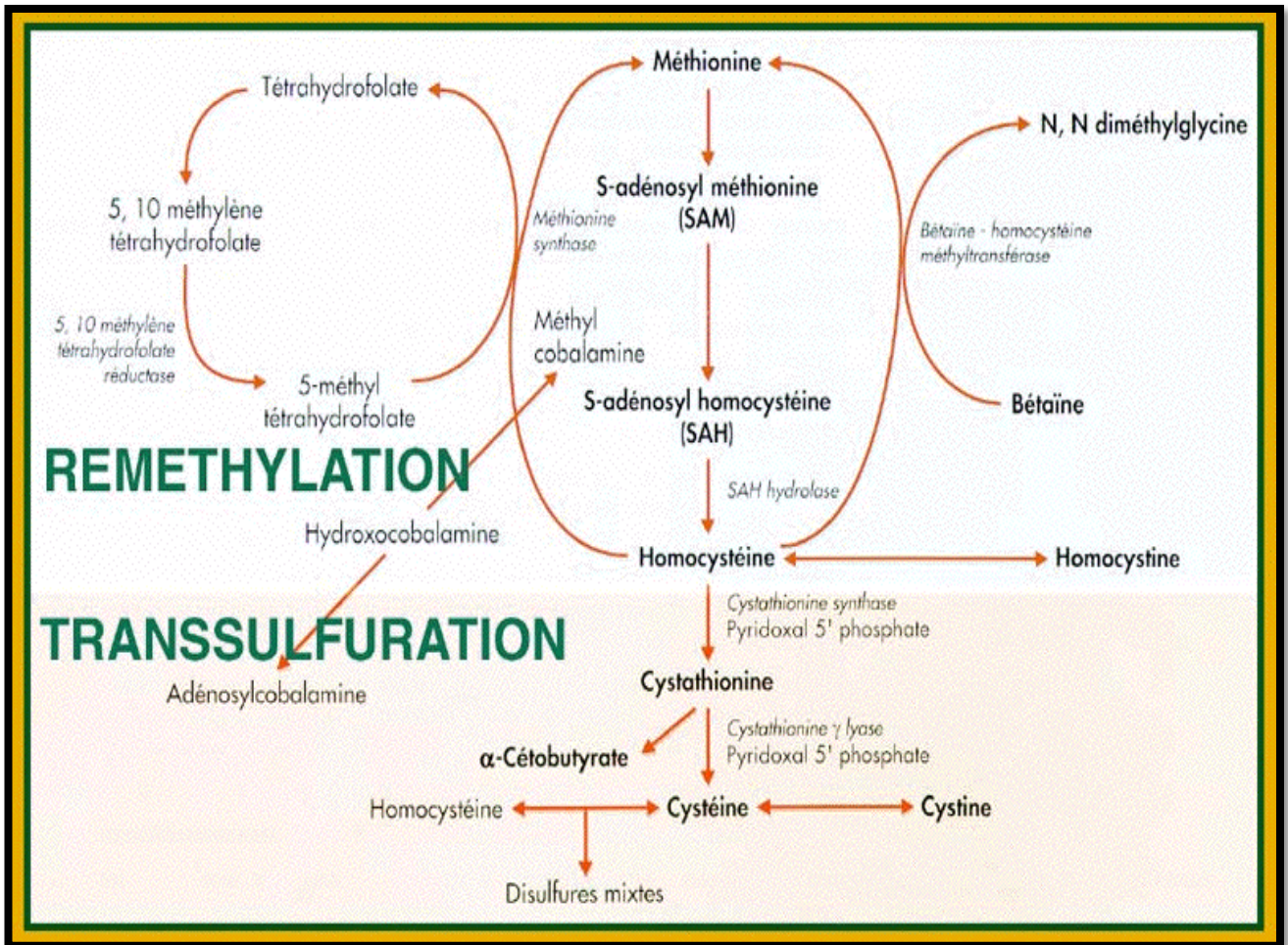


Figure 8 : Métabolisme de l'homocystéine [48]

3.3. LES DIFFERENTES FORMES DE L'HOMOCYSTEINE CIRCULANTE

L'homocystéine libre ne compose que 1 à 2% de l'homocystéine totale (tHcy). Les formes oxydées représentent habituellement 98 à 99% de tHcy dans le plasma humain [49, 50].

L'Hcy peut également se lier aux protéines par liaison amide (N-Hcy-protéine). N-Hcy-hémoglobine et NHcy- albumine constituent respectivement 75% et 22% de N-Hcy-protéine totale [51].

L'homocystéine thiolactone (HTL), un thioester cyclique de l'Hcy représente 0,3% et 28% de l'Hcy totale, respectivement dans le plasma et l'urine [51].

Lorsqu'on mesure la concentration de l'Hcy, tous les ponts disulfures sont réduits par un agent réducteur et toutes les Hcy sous forme de ponts disulfures passeront sous forme libre. Donc le terme homocystéine totale est la somme de l'Hcy libre et celle liée par ponts disulfures.

Par contre, HTL et N-Hcy-protéine, dont les liaisons résistent au réactif réducteur, ne sont pas prises en compte par le dosage.

La **figure 9** montre les différentes formes de l'homocystéine dans le plasma humain.

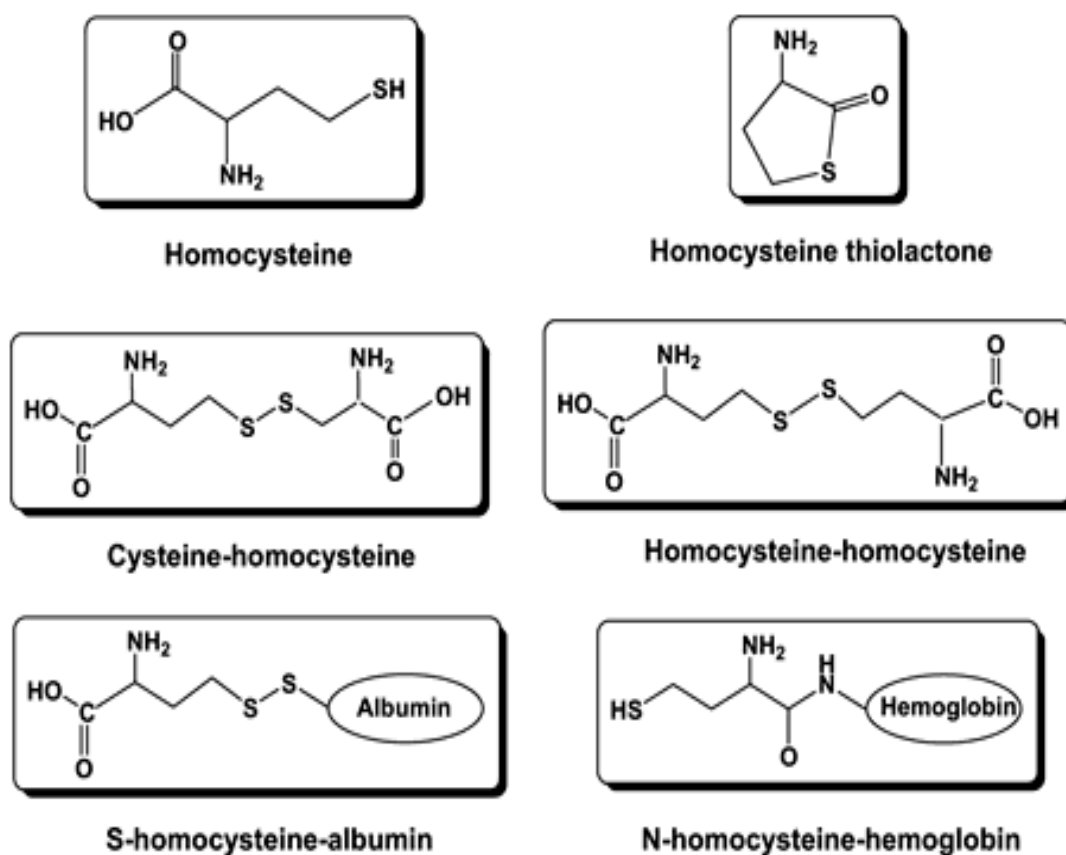


Figure 9 : Différentes formes de l'homocystéine dans le plasma humain [52].

Sur la base des travaux menés, la gamme de la concentration totale en Hcy dans le plasma « des adultes en bonne santé » est de 5 à 15 $\mu\text{mol/L}$ (**Tableau III**) [53].

Tableau III : Valeurs normales et pathologiques d'homocystéine [53]

	Homocystéine μmol/L
Normal	5 – 15
Souhaitable	< 10
Hyperhomocystéinémie	
Modérée	16 – 25
Intermédiaire	26 – 50
Sévère	> 50

3.4. LES FACTEURS FAVORISANT UNE HYPERHOMOCYTEINEMIE

3.4.1. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

En plus des facteurs qui contribuent à une hyperhomocystéinémie modérée incluant l'âge et le sexe (les hommes ont une homocystéinémie plus élevée que les femmes due à une plus grande masse musculaire ou aux effets des hormones sexuelles), une élévation du taux plasmatique d'Hcy peut être observée dans différentes conditions pathologiques comme l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale, les affections inflammatoires (notamment intestinales), l'arthrite rhumatoïde, le psoriasis, le diabète de type II, les maladies lymphoprolifératives et certains cancers (sein, ovaire, pancréas) [54, 55] .

L'hyperhomocystéinémie modérée peut être liée à la prise de certains médicaments comme c'est le cas par exemple de la prise de méthotrexate, de carbamazépine qui interfèrent avec le métabolisme des folates, le monoxyde

d'azote, qui inactive la vitamine B12, ou l'azaribine qui empêche l'activité de la CBS [56].

Les contraceptifs, la pénicillamine ou les oestrogènes oraux diminuent l'Hcy. Mais d'une manière générale, des suppléments en folates et/ou en vitamine B12 sont suffisants pour abaisser le taux d'Hcy [57].

Par ailleurs, l'usage chronique de tabac ou d'alcool favorise l'hyperhomocystéinémie. Ainsi, une hyperhomocystéinémie chez les sujets alcoolodépendants a été décrite pour la première fois par Hultberg (1993). Elle serait due à une altération du métabolisme de l'Hcy par l'alcool. Il existe, chez ces sujets, une corrélation entre l'hyperhomocystéinémie et le statut en vitamines B12, B6 et folates [58, 59]. (Le **Tableau IV** montre la sévérité de l'hyperhomocystéinémie selon les facteurs étiologiques)

3.4.2. FACTEURS NUTRITIONNELS

Les déterminants nutritionnels de l'Hcy les plus couramment cités sont les folates, la vitamine B12, la vitamine B6, la choline et moins souvent la vitamine B2. Ces molécules sont toutes associées au métabolisme de l'Hcy, que ce soit dans le cycle de reméthylation (B2, B9, B12 et choline) ou dans la voie de transsulfuration (B6).

Plusieurs études ont montré qu'il existe une hyperhomocystéinémie chez les sujets adultes soumis à une carence en vitamines du groupe B [60-64]. Il existe 3 types de carences en vitamines du groupe B associées à une accumulation d'Hcy:

- i. l'interruption de la voie de transsulfuration par une déficience en coenzymes dérivés de la vitamine B6 (PLP) ;
- ii. la carence en folates responsable d'un déficit en MTHF qui est donneur de méthyle lors de la reméthylation de l'Hcy ;
- iii. la carence en vitamine B12, qu'elle soit due à un défaut d'apport, d'absorption ou de transport sanguin, se répercute au niveau cellulaire et a pour conséquence une baisse de la transméthylation du MTHF sur l'Hcy durant la reméthylation. Cela crée un déséquilibre entre reméthylation et transsulfuration, provoquant une trappe métabolique des folates sous la forme MTHF, les rendant ainsi inutilisables pour d'autres réactions métaboliques [65, 66].

Dans une étude transversale hollandaise portant sur 2 435 patients, les auteurs ont rapporté que plus les régimes alimentaires sont déficients en vitamines B, plus l'homocystéinémie est élevée. Ces mêmes auteurs ont montré que les taux plasmatiques de toutes ces vitamines B (B2, B6, B9, B12) sont corrélés négativement aux taux d'Hcy [61].

3.4.3. FACTEURS GENETIQUES

Les polymorphismes ou variants génétiques du génome sont la conséquence de mutations qui sont le plus souvent des mutations uniques (single nucleotide polymorphism ou SNP). Il existe plusieurs polymorphismes des enzymes intervenant dans le cycle des folates et la reméthylation de l'Hcy. Il s'agit principalement de variants génétiques des enzymes 5,10-Méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR C677T, A1298C), Méthionine synthase (MTR A2756G), Méthionine synthase réductase (MTRR A66G). De

plus, un polymorphisme portant sur une protéine de transport de la vitamine B12, la transcobalamine (TCN C776G), a été rapporté et peut également s'associer à une hyperhomocystéinémie modérée (**Figure 10**). L'incidence fonctionnelle d'un polymorphisme donné n'est pas toujours connue. Les polymorphismes des enzymes du cycle des folates (MTHFR et MTR) peuvent affecter le statut en Hcy et conditionnent les besoins nutritionnels relatifs de la population concernée en vitamines du groupe B [67,68].

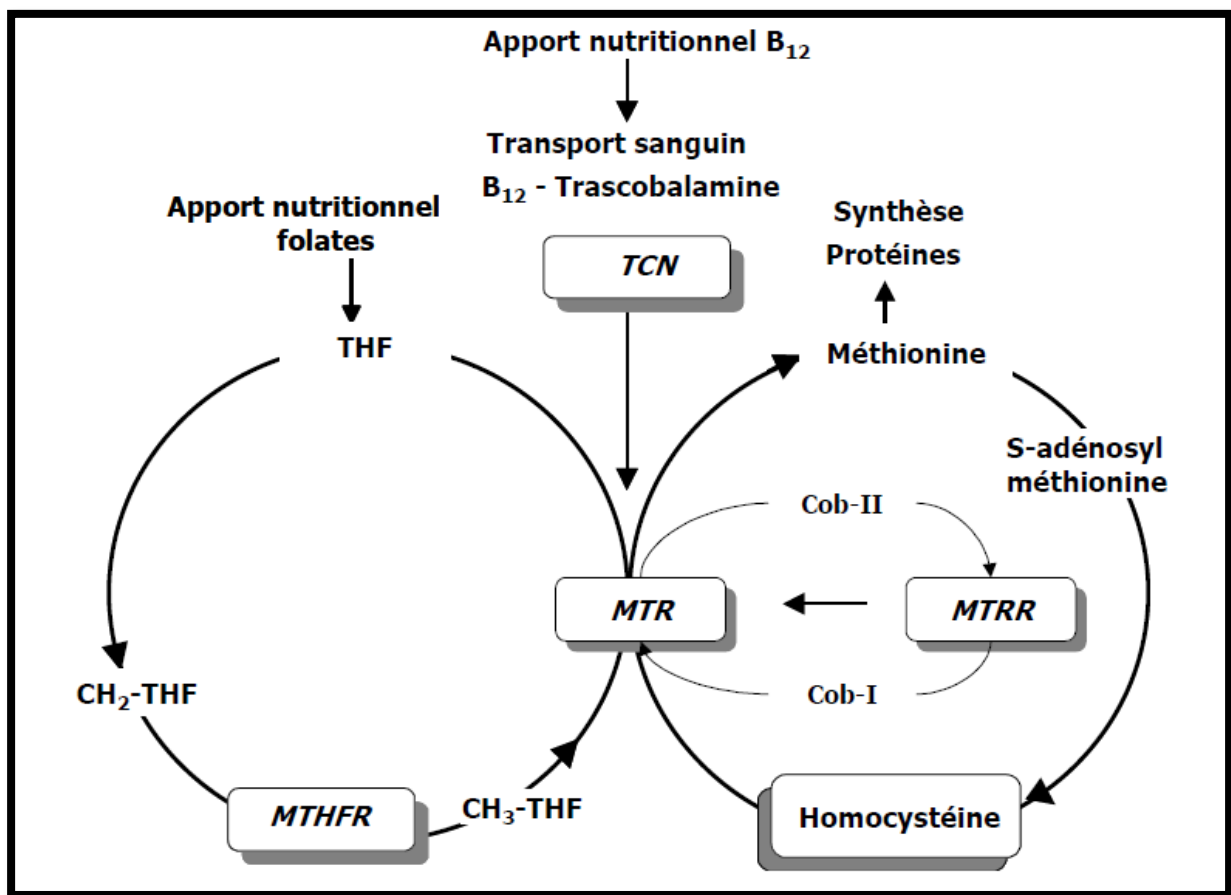


Figure 10 : Enzymes intervenant dans le métabolisme de l'homocystéine pour lesquels des polymorphismes associés à une hyperhomocystéinémie ont été décrits [67]

Tableau IV : Sévérité de l'hyperhomocystéinémie selon les facteurs étiologiques [69]

Etiologie	Sévérité
Altération de la voie de reméthylation de l'homocystéine	
Déficit d'absorption de la vitamine B12	Sévère
Déficit de la MTHFR d'origine génétique	Intermédiaire à sévère
Carence alimentaire en folates ou en vit B12	Intermédiaire
Déficit de l'activité de la CBS	
Carence en vitamine B6	Modérée
Déficit fonctionnel de la CBS	sévère
Pathologies médicales	
Insuffisance rénale	Intermédiaire
Diabète, Hypothyroïdie, Cancers	Modérée
Atrophie gastrique	Modérée à intermédiaire
Toxiques : alcool, tabac, caféisme (> 6 tasses / j)	Modérée
Médicaments	Modérée à intermédiaire

3.5. LES DIFFERENTES PATHOLOGIES DANS LESQUELLES UNE HYPERHOMOCYSTEINEMIE EST RETROUVEE

Plusieurs études ont montré qu'une élévation des taux plasmatiques d'Hcy est associée à l'apparition de plusieurs troubles psychiatriques et neurodégénératifs tels que les troubles schizophréniques, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la dépression, mais aussi les maladies cardiovasculaires et, dans certains cas, les stéatoses hépatiques (homocystinurie).

L'hyperhomocystéinémie perturbe aussi les processus de procréation et peut causer des troubles du développement. Pour autant, il est encore difficile de déterminer si les symptômes observés chez un patient hyperhomocystéinémique sont dus à l'hyperhomocystéinémie elle-même ou si cette dernière est une autre conséquence de la pathologie.

3.5.1. HOMOCYSTEINE ET DYSFONCTION VASCULAIRE

3.5.1.1. HOMOCYSTEINE ET DIMINUTION DE LA FONCTION DE THROMBORESISTANCE ENDOTHELIALE

Des travaux semblent indiquer que l'Hcy peut perturber la coagulation par action sur des étapes multiples de la voie de coagulation. Les résultats expérimentaux suggèrent que l'hyperhomocystéinémie puisse favoriser la thrombose vasculaire par l'induction des procoagulants. L'Hcy peut, de plus, favoriser la thrombose par l'inhibition des anticoagulants naturels [69, 70].

3.5.1.2. HOMOCYSTEINE ET LESIONS ENDOTHELIALES

Les mécanismes par lesquels l'Hcy induit le dysfonctionnement endothélial ne sont pas complètement définis. Toutefois, des travaux expérimentaux montrent que l'altération de la fonction de relaxation endothélium-dépendante est médiée par l'oxyde nitrique (NO). En effet, le NO joue un rôle primordial dans la régulation de la pression sanguine et de la motilité microvasculaire. Le NO inhibe l'agrégation plaquettaire et l'adhésion des globules blancs sur les parois des vaisseaux, réduisant ainsi le risque de formation du thrombus [71].

3.5.2. HOMOCYSTEINE ET INSULINORESISTANCE

Des études récentes suggèrent que l'Hcy pourrait induire une insulino-résistance par sa forme toxique, l'HTL, qui provoque des altérations dans les structures protéiques, notamment sur les récepteurs à l'insuline. Le stress oxydant généré par l'HTL conduit à une inhibition de l'activité tyrosine kinase des récepteurs à l'insuline, résultant en une diminution de l'activité phosphatidylinositol 3-kinase, une inhibition de la synthèse de glycogène et une inhibition, par l'insuline, de la stimulation d'ADN et de la synthèse peptidique [72].

3.5.3. HOMOCYSTEINE ET STEATOSE

L'alcoolisme chronique est depuis longtemps connu pour compromettre le métabolisme des vitamines et en particulier celles impliquées dans le métabolisme des monocarbone, notamment les folates et la vitamine B12. Cette altération du statut vitaminique engendre une élévation du taux d'Hcy.

L'accumulation intracellulaire d'Hcy est associée chez les patients alcooliques au développement de différentes altérations hépatiques comme la nécrose, les réactions inflammatoires, la fibrose ou encore la stéatose [58, 73, 74].

3.5.4. HOMOCYSTEINE ET PATHOLOGIES DU DEVELOPPEMENT

3.5.4.1. PATHOLOGIES GRAVIDIQUES

Plusieurs pathologies gravidiques ont été associées à l'hyperhomocystéinémie. En 1993, Wouters a, pour la première fois, associé les avortements spontanés à l'excès d'Hcy qui provoquerait une altération des vaisseaux décidaux ou

chorioniques, engendrant une perturbation de l'implantation du conceptus. [75, 76].

Leeda et al. (1998) et Burke et al. (1992) ont montré que les enfants de femmes ayant une hyperhomocystéinémie au cours de leur grossesse présentent sept fois plus de risque de développer un retard de croissance intra-utérin que dans la population normale [77-81].

3.5.4.2. PATHOLOGIES DEVELOPPEMENTALES

Au cours de la grossesse, une déficience en folates associée à une hyperhomocystéinémie augmente significativement le risque d'apparition de pathologies affectant le développement avec des atteintes qui touchent le développement cérébral, avec des degrés de sévérité plus ou moins importants. Parmi ces pathologies liées au développement du système nerveux, on observe des anomalies de la fermeture du tube neural chez le fœtus [82].

3.5.5. HOMOCYSTEINE ET PATHOLOGIES LIEES AU VIEILLISSEMENT CEREBRAL

3.5.5.1. MALADIE D'ALZHEIMER

L'augmentation du taux d'Hcy plasmatique a été associée à l'apparition de la maladie d'Alzheimer (MA). Les mécanismes de la toxicité de l'Hcy et son rôle dans la pathogénie de la MA demeurent encore assez flous. Hasegawa et al. (2003) ont émis l'hypothèse que ce serait l'acide homocystéique (HA), un produit d'oxydation de l'Hcy, qui jouerait un rôle dans la pathogénèse de la MA par une régulation positive de la production du peptide b-amyloïde (Ab42). Les dépôts extracellulaires d'agrégats font partie des principaux diagnostics pour la

MA mais l'Ab42 peut être particulièrement cytotoxique quand il s'accumule à l'intérieur des neurones [83].

3.5.5.2. MALADIE DE PARKINSON

Plusieurs études ont montré une corrélation entre l'apparition de la Maladie de Parkinson et une augmentation de l'Hcy plasmatique. Une hyperhomocystéinémie a été observée chez les patients atteints de MP présentant une mutation (C677T) de la MTHFR. La baisse de donneurs de méthyles à l'origine d'une hyperhomocystéinémie pourrait accélérer le processus de neurodégénérescence, Liu et Duan (2002) ont montré sur un modèle de souris MP (après administration de 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP), qu'une déplétion en folates ou une administration d'Hcy augmentait la perte des neurones dopaminergiques [84-89].

3.6. TRAITEMENT DE L'HYPERHOMOCYSTEINEMIE

L'hyperhomocystéinémie est fréquente dans la population générale, notamment les sujets âgés. Le statut vitaminique est un déterminant majeur de l'hyperhomocystéinémie minime à modérée et représente environ deux-tiers des cas d'hyperhomocystéinémie. La supplémentation vitaminique entraîne une normalisation de l'Hcy plasmatique dans la plupart des cas. Les patients avec une augmentation isolée de l'Hcy après un test de charge en méthionine peuvent tirer bénéfice d'une supplémentation en vitamine B6 [90, 91].

CHAPITRE II : LES TROUBLES DEPRESSIFS

1. GENERALITES

Les états dépressifs sont décrits depuis le XVI siècle avant notre ère, dans le livre des cœurs du papyrus d'Hebers. Depuis l'Égypte ancienne, la caractérisation de la dépression a évolué au cours des âges, à travers les cultures.

La dépression est un trouble de l'humeur. Selon la définition de Jean Delay, l'humeur est la disposition affective de base qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur. On évoque un trouble de l'humeur lorsque celle-ci est désadaptée par rapport au contexte, soit de manière qualitative, soit de manière quantitative. Lorsque l'humeur est triste, elle est de tonalité dépressive. C'est la persistance des symptômes ainsi que leur influence sur le fonctionnement social et la souffrance du sujet qui confèrent à l'état dépressif son caractère pathologique. Au sens clinique contemporain, le syndrome dépressif est constitué de deux éléments fondamentaux: l'humeur dépressive, qui correspond à une vision pessimiste du monde et de soi-même et l'inhibition ou perte de l'élan vital, qui comporte une diminution globale des forces pulsionnelles, de l'activité motrice et des processus intellectuels.

Cette définition pouvant prêter à des interprétations et des variations de diagnostic d'un pays à l'autre, avec l'avènement des traitements médicamenteux, des classifications diagnostiques internationales ont été élaborées. L'objectif était d'harmoniser les échantillons de sujets inclus dans les essais thérapeutiques et de préciser les pathologies cibles des médicaments.

2. DIAGNOSTIC

Le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) est élaboré par l'Association des Psychiatres Américains; il s'agit actuellement de la quatrième version (DSM-IV, 1996). La Classification Internationale des Maladies (CIM) est écrite sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elle rassemble toutes les pathologies connues à ce jour, dont les troubles psychiatriques. Il s'agit de la dixième version (CIM-10, 1993) Ces deux classifications nous apportent des éléments cliniques standards et internationalement reconnus concernant les troubles dépressifs. Ce sont tous deux des systèmes théoriques, classant les troubles selon une description clinique détaillée. Le DSM-IV a la particularité de proposer en plus, des systèmes décisionnels et des aides au diagnostic différentiel. Dans le DSM-IV, les troubles de l'humeur incluent le trouble dépressif, les troubles bipolaires et les autres troubles dépressifs (dû à une affection médicale, ou induits par une substance) [92, 93].

2.1 CRITERES DU DSM-IV CONCERNANT L'EPISODE DEPRESSIF CARACTERISE

Au moins 5 des symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir.

- A. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet ou observée par les autres ; se sent triste, vide, pleure.
- B. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours.
- C. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime, ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
- D. Insomnies ou hypersomnies presque tous les jours.
- E. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours.
- F. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- G. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée presque tous les jours.
- H. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours.

Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Les symptômes ne sont pas imputables aux effets d'une substance ou d'une affection médicale générale.

Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides de dévalorisation,

d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

2.2 CRITERES DU DSM-IV CONCERNANT LES TROUBLES DEPRESSIFS

- Trouble dépressif majeur, épisode isolé
 - A. présence d'un épisode dépressif majeur
 - B. celui-ci n'est pas mieux expliqué par un autre trouble ou pas surajouté à un autre trouble
 - C. il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque.

- Trouble dépressif majeur, récurrent
 - A. présence d'au moins deux épisodes dépressifs majeurs
 - B. ceux-ci ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble ou pas surajoutés à un autre trouble
 - C. il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque.

- Trouble dysthymique
 - A. une humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, plus d'un jour sur deux pendant au moins deux ans
 - B. au moins deux des symptômes suivants : (1) perte d'appétit ou hyperphagie, (2) insomnie ou hypersomnie, (3) baisse d'énergie ou fatigue, (4) faible estime de soi, (5) difficultés de concentration ou difficultés à prendre des décisions, (6) sentiment de perte d'espoir

- C. Le sujet n'a jamais eu de périodes de plus de deux mois consécutifs sans présenter les symptômes des critères A et B au cours de la période de deux ans de perturbation thymique
- D. Au cours des deux premières années de la perturbation thymique, aucun épisode dépressif majeur n'a été présent, c'est à dire que la perturbation thymique n'est pas mieux expliquée par un trouble dépressif majeur chronique ou par un trouble dépressif majeur en rémission partielle.
- E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque, mixte ou hypomaniaque et les critères du trouble cyclothymique n'ont jamais été réunis.
- F. La perturbation thymique ne survient pas uniquement au cours de l'évolution d'un trouble psychotique chronique, tel une schizophrénie ou un trouble délirant.
- G. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale.

➤ Trouble dépressif non spécifié

Cette catégorie comprend les troubles ayant des caractéristiques dépressives qui ne remplissent pas les critères d'un trouble dépressif majeur, d'un trouble dysthymique, d'un trouble de l'adaptation avec humeur dépressive, ou d'un trouble de l'humeur avec anxiété et humeur dépressive. On y trouve:

- Le trouble dysphorique prémenstruel, dans lequel les symptômes surviennent lors des phases lutéales des cycles menstruels.

- Le trouble dépressif mineur, qui comprend des épisodes d'au moins 2 semaines de symptômes dépressifs comportant moins de symptômes que les 5 requis pour un trouble dépressif majeur.
- Le trouble dépressif bref récurrent, comporte des épisodes dépressifs d'une durée de 2 jours à 2 semaines, survenant au moins une fois par mois pendant 12 mois.
- Le trouble dépressif post-psychotique de la schizophrénie : il s'agit d'un épisode dépressif majeur survenant au cours de la phase résiduelle d'une schizophrénie.
- L'épisode dépressif majeur surajouté à un trouble délirant, un trouble psychotique non spécifié, ou à la phase active d'une schizophrénie.
- Toutes les situations où un trouble dépressif est présent mais pour lequel on ne peut déterminer l'étiopathogénie.

L'American Psychiatric Association (APA) a proposé une approche didactique pour faciliter la reconnaissance des troubles de l'humeur avec l'arbre de décision présenté en **Figure 11**. Il est à noter que la détection d'un trouble de l'humeur n'implique pas le diagnostic d'un épisode de dépression caractérisée (EDC).

Les outils d'évaluation de la dépression reposent sur les critères du DSM-IV ou de la CIM-10. Malheureusement, plusieurs auteurs s'accordent à dire que ces classifications ne sont pas adaptées pour les personnes âgées et que leur pertinence en gériatrie est discutable, d'autant que les tableaux atypiques ne figurent pas dans ces classifications. La classification du DSM-IV pourrait sous-

estimer les troubles dépressifs du sujet âgé. C'est d'ailleurs une des raisons avancées pour rendre compte du fait que ce trouble reste sous-diagnostiqué [94-98].

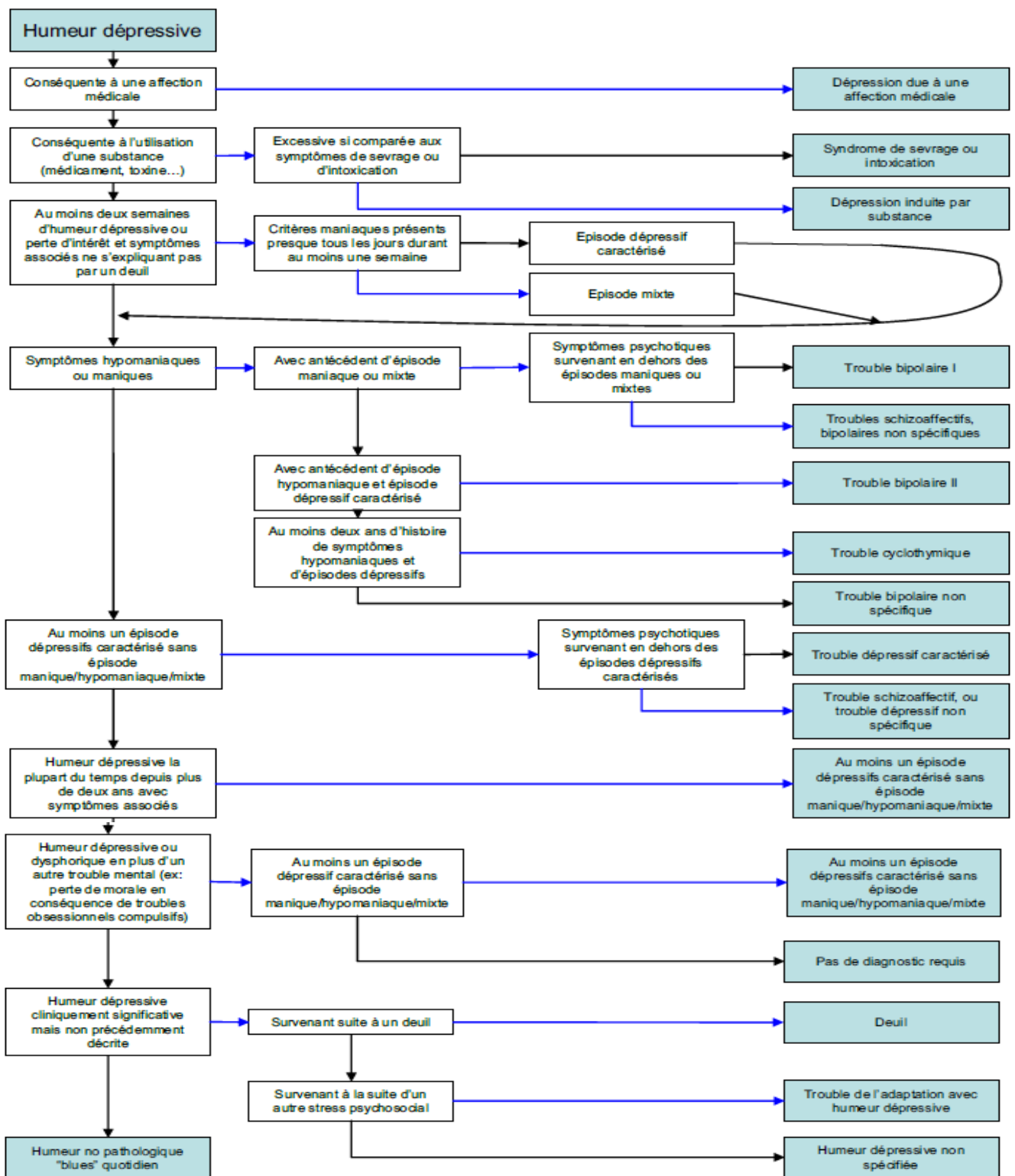


Figure 11 : Arbre décisionnel aidant à la détection de trouble de l'humeur, une flèche bleue indique l'existence de la condition mentionnée [99].

3 INCIDENCE ET PREVALENCE

- La dépression est un problème de santé majeur. A titre d'exemple, il y a eu en France en 2007 environ 12.000 suicides et dix fois plus de tentative dont 30 à 50 % seraient dues à une maladie dépressive et les états dépressifs majeurs représentaient la forme la plus courante.
D'autre part, la dépression frappe près de 8 % de la population de 15 à 75 ans avec deux classes d'âge plus à risque : les 18 à 25 ans dans les deux sexes, les hommes de 35 à 44 ans, les femmes de 45 à 54 ans [100].

- La prévalence de ces épisodes dans la population française varie de 7 à 12 % chez les hommes et 20 à 25 % chez les femmes [101].

- Selon l'OMS, cette prévalence est de 9,4 % (deux femmes pour un homme). Le risque sur la durée totale de vie est de 6 à 7 % [102].

- Aux Etats-Unis, les prévalences ponctuelles estimatives sont de 4,8 % à 8,6 % [103].

- Au Maroc, elle touche 6 à 8 % de la population, en majorité les femmes [104].

La dépression est aussi fréquente dans les pathologies organiques comme l'illustre les chiffres suivantes [105] :

- Cancer : 33 % à 42 %

- AVC (Accident Vasculaire Cérébral) : 47 %
- Infarctus de myocarde : 45 %
- Diabète : 18 %
- Maladie de Parkinson : 40 %
- Sclérose en plaques : 50 %

4 FACTEURS FAVORISANTS

Les facteurs favorisants sont répartis sous différentes formes selon le type de la dépression.

4.1 FACTEURS LIÉS A UNE AFFECTION ORGANIQUE :

De nombreuses affections médicales générales peuvent se compliquer d'un syndrome dépressif [106-108].

Parmi celles-ci, il faut citer :

- Des maladies neurologiques : AVC, maladie de Parkinson, sclérose en plaques, démence, tumeurs cérébrales, épilepsie.....

Globalement, la prévalence de dépression post-AVC se situe entre 12 et 64 % (en moyenne 40 %). Ces variations sont certainement liées à l'hétérogénéité méthodologique des études qui l'ont évaluée. Mais dans une étude américaine menée chez 3050 patients, cette prévalence est de 27 %.

- Des maladies endocriniennes ou métaboliques : atteinte des corticosurrénales (syndrome de Cushing, hypercorticisme, maladie

d'Addison); dysthyroïdie; atteinte des parathyroïdes (hyper ou hypothyroïdie); diabète; avitaminose B12 (maladie de Biermer).

- Des maladies infectieuses (encéphalites virales et bactériennes, SIDA) ; des maladies chroniques (collagénoses); une pathologie tumorale; les maladies cardiovasculaires; l'insuffisance rénale et l'hémodialyse.

4.2 FACTEURS LIÉS À DES PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES:

Les différentes formes de la dépression sont [109, 110] :

❖ Dépression névrotique :

La dépression névrotique succède à un événement dont la valeur traumatique est conférée par le patient. Cela explique la disproportion entre l'évènement déclenchant rapporté (minime, parfois même heureux) et son vécu subjectif (effondrement dépressif): promotion, succès, événement fortement désiré, déménagement.

❖ Dépression réactionnelle :

La dépression réactionnelle se situe dans une perspective opposée à la dépression névrotique; l'évènement traumatisant est compréhensible d'une façon « objective » et non uniquement « subjective » comme dans la dépression névrotique.

Elle est une réaction anormale à un événement traumatisant vécu consciemment par le patient. Elle succède immédiatement ou quelques jours plus tard à un

traumatisme affectif que « tout le monde » peut comprendre: deuil, abandon, échec sentimental ou professionnel, conflits conjugaux, solitude et isolement. La durée des dépressions réactionnelles est plus courte que celle des dépressions endogènes.

❖ **Dépression d'épuisement :**

La dépression d'épuisement, comme la dépression réactionnelle, succède à un traumatisme dont a conscience le sujet. La différence réside dans la succession, la répétition de l'événement traumatisant.

La répétition traumatique pendant des mois, voire des années, provoque une surcharge affective excessive entraînant un épuisement émotionnel sous forme de dépression d'épuisement (notion de durée et de processus).

❖ **Dépression d'involution :**

Elle survient après 50 ans et se caractérise par :

- l'absence d'antécédents psychopathiques personnels ou de dépression ;
- un début progressif ;
- des plaintes hypochondriaques, délirantes ou non. Le sujet « se sent devenir dément »
- une agitation anxieuse ;
- la fréquence des symptômes obsessionnels ;
- des idées délirantes de préjudice, de jalousie, d'indignité ;

Cette dépression est plus fréquente chez la femme ménopausée. Le risque suicidaire est particulièrement important chez le sujet âgé et il réussit souvent ses tentatives.

❖ **Dépression psychotique :**

Elle se caractérise par des délires de culpabilité, de honte universelle, de punition, de damnation, d'appauvrissement mental, de négation d'organe.....

4.3 FACTEURS LIES A DES SUBSTANCES PSYCHOTROPES :

❖ **Alcool :** la dépression survient dans plus de la moitié des cas chez des sujets présentant un abus d'alcool car il possède un effet dépressivogène. La prescription d'antidépresseurs doit s'accompagner d'une prise en charge spécifique de la conduite alcoolique (abord psychothérapeutique et/ou inscription dans un groupe d'anciens buveurs) si le sujet en manifeste le souhait [101].

❖ **Médicaments :** certains médicaments ont un pouvoir dépressivogène. Ce sont :

- des traitements cardiologiques à visé antihypertensive (antihypertenseurs centraux: alphasédatifs; bêtabloquants; inhibiteurs calciques; digitaliques)
- certains antiulcéreux : cimétidine ;
- les corticoïdes ;
- l'interféron ;
- les neuroleptiques et la L-Dopa [106].

5 FACTEURS DE RISQUE

5.1 LE SEXE

Même si les prévalences globales varient d'une étude à l'autre, la prévalence des troubles dépressifs est toujours plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Dans toutes les études épidémiologiques, il apparaît clairement que les femmes présentent plus fréquemment de dépression que les hommes dans toutes les tranches d'âge. Dans l'étude ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) par exemple, cette probabilité que les femmes présentent un trouble dépressif est multipliée par deux et dans l'étude NCS-R (National comorbidity Survey – Replicate) par 1,7 par rapport aux hommes [111-115].

5.2 L'AGE

Une revue systématique des études de prévalence, publiées jusqu'en 2000, a conclu que la prévalence des troubles dépressifs majeurs ne variait pas en fonction de l'âge, tandis que celle de la dysthymie augmentait légèrement. Il est à noter cependant que les résultats de l'étude NCS-R indiquent que la prévalence de la dépression est plus élevée entre 30 et 60 ans qu'avant 30 ans puis décline de moitié chez les personnes de plus de 60 ans. Cette diminution significative de la prévalence des troubles dépressifs avec l'âge est également observée dans les pays d'Europe [112, 114, 116].

5.3 LE NIVEAU SOCIOPROFESSIONNEL

Les troubles dépressifs sont plus fréquents dans les populations de bas niveau professionnel, la prévalence étant plus élevée chez les personnes disposant de faibles revenus et décroît régulièrement lorsque le revenu total du ménage

augmente. De même, la prévalence de la dépression est plus élevée chez les personnes sans emploi, ou ayant un faible niveau d'études [113].

5.4 LA SITUATION FAMILIALE

Les troubles dépressifs sont plus fréquents chez les personnes divorcées ou séparées. Par exemple, en France, en 2003, la prévalence des troubles dépressifs chez les sujets mariés (5,6%) était inférieure à celle des sujets ayant été mariés (8,6%) ou n'ayant jamais été mariés (9,7%) [113].

5.5 UNE SENSIBILITE GENETIQUE

Depuis une soixantaine d'années, plusieurs études montrent que certaines personnes présentent une vulnérabilité génétique vis à vis de la dépression. Ainsi, des études d'agrégation familiale ont montré que les personnes ayant une histoire familiale de dépression présentent un risque supérieur de développer elles-mêmes une dépression. Le risque accru peut résulter de facteurs génétiques communs et d'une exposition aux mêmes facteurs environnementaux [117, 118].

5.6 UNE FORTE COMORBIDITE

Les études épidémiologiques montrent que les troubles dépressifs sont fréquemment associés à d'autres troubles mentaux et en particulier aux troubles anxieux.

Aux Etats-Unis, dans la NCS-R, la dépression était associée dans trois cas sur quatre (72,1%) à un autre trouble psychiatrique et dans plus d'un cas sur deux à un trouble anxieux (59,2%) [116].

En France, environ un quart (25,7%) des patients présentant un trouble dépressif en 2007 présentait au moins un trouble anxieux [115].

6 FACTEURS PROTECTEURS

La personnalité pourrait avoir une influence sur les événements de vie dans leur impact dépressogène. Des stratégies d'adaptation positive, l'efficacité personnelle et un niveau élevé de maîtrise sur l'environnement sont des traits qui pourraient protéger de la dépression. La résilience (capacité à rebondir ou capacité à bien se développer et à continuer à se projeter dans l'avenir en dépit d'événements déstabilisants, de conditions de vie difficiles, de traumatismes parfois sévères) serait aussi protectrice. La pratique d'une religion serait un facteur protecteur [119-123]. La dépression reste étroitement associée avec l'existence de problèmes organiques, de troubles cognitifs ou de troubles sensoriels. Il en est de même d'une perte de poids et de la perte de vision [124, 125].

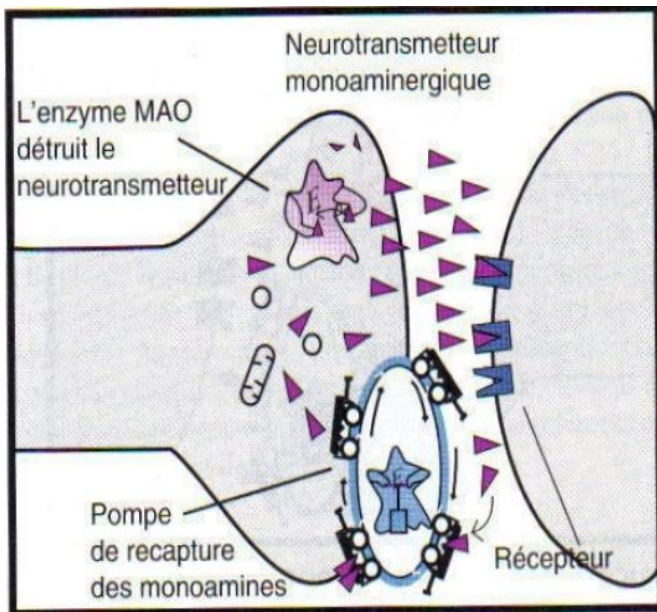
7 BIOLOGIE DE LA DEPRESSION

7.1 HYPOTHESE MONOAMINERGIQUE

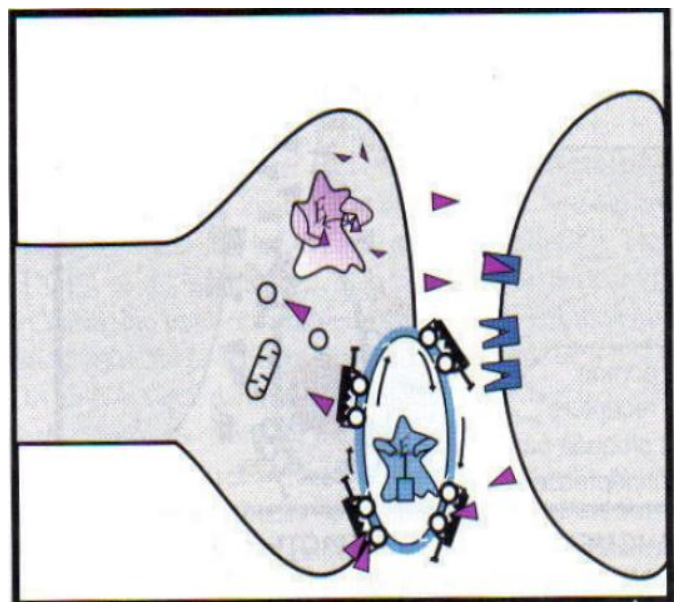
Elle est aussi connue sous le nom d' « hypothèse des amines biogènes ». Selon cette théorie, la dépression serait la conséquence d'un déficit ou d'un déséquilibre noradrénergiques ou sérotoninergiques. Il est séduisant de penser que c'est sur cette hypothèse que se fondent les traitements pharmacologiques. En réalité, cette théorie découle plutôt des observations réalisées lors de l'exposition aux antidépresseurs. En effet, il a été constaté une augmentation des

concentrations synaptiques de noradrénaline ou de sérotonine sous antidépresseur [126-128]. (**Figure 12**)

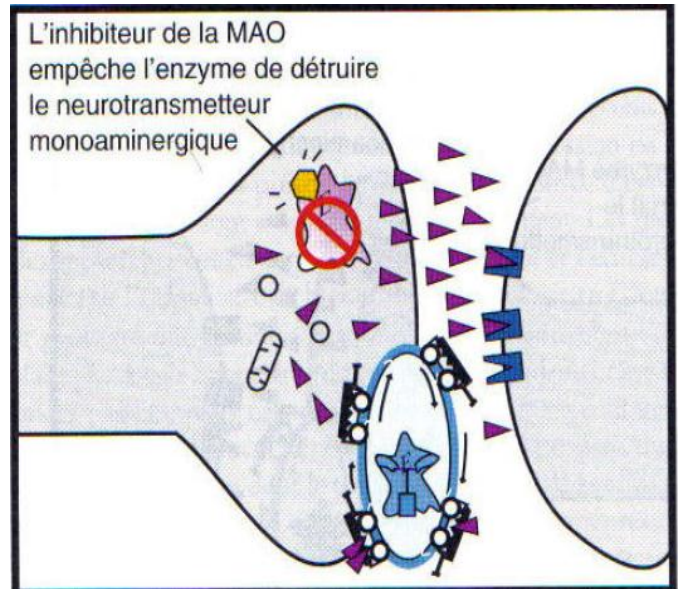
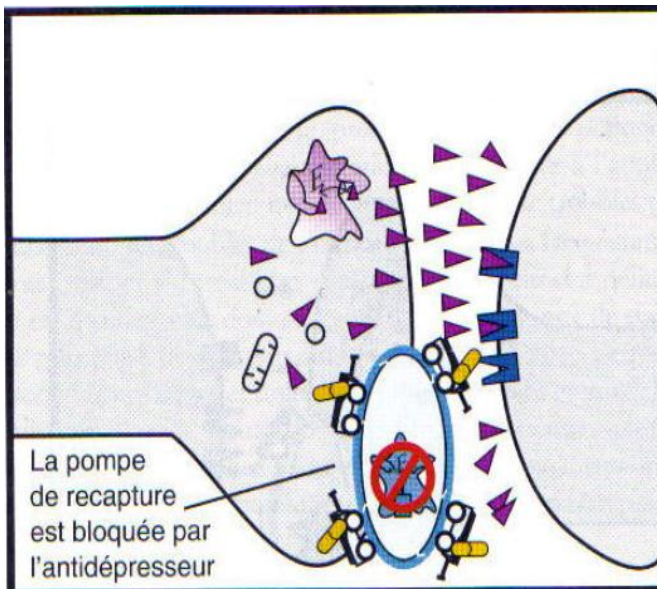
Cependant, cette théorie est confortée par le fait qu'une déplétion en monoamines synaptique à la suite de l'utilisation de réserpine ou d'un régime alimentaire spécifique est associée à la survenue de symptômes dépressifs [129, 130].



ETAT NORMAL : ABSENCE DE DEPRESSION



DEPRESSION : PROVOQUEE PAR UN DEFICIT EN NEUROTRANSMETTEURS



L'AUGMENTATION DES NEUROTRANSMETTEURS PROVOQUE LE RETOUR A L'ETAT NORMAL

Figure 12 : hypothèse monoaminergique de la dépression [131]

7.2 AUTRES HYPOTHESES

L'HYPOTHESE DES NEUROPEPTIDES :

Une activation maintenue du système central sympathique a été constatée chez les sujets dépressifs [132, 133]. Par ailleurs, les expériences portant sur l'hypercortisolémie mettent en avant une absence du rétrocontrôle négatif du cortisol sur l'hormone régulant sa libération et se sont avérées être parmi les expériences les plus reproductibles [134, 135]. D'autres pistes tendent à supporter l'implication des neuropeptides dans la régulation de l'humeur. Parmi ces candidats, ont été décrits les hormones de croissance, divers agents régulateurs de l'axe hypothalamohypophysaire, les récepteurs opioïdes et la substance P [136, 137].

Ces médiateurs sont autant de perspectives concrètes pour les futurs traitements pharmacologiques de la dépression.

AUTRES FACTEURS BIOLOGIQUES POUVANT EXPLIQUER L'ACTION DES ANTIDEPRESSEURS :

De multiples fonctions, comme le sommeil, l'appétit, la cognition, la régulation neuroendocrine, sont perturbées lors de dépression avérée. Ces fonctions ont en commun leur sensibilité aux cytokines, des médiateurs de l'inflammation. Ce lien est d'autant plus plausible que la très récente revue de De Berardis et coll. envisage une action indirecte des antidépresseurs sur les cytokines. Ils précisent que l'exposition aux antidépresseurs a tendance à promouvoir la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires, tout en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires. Ce rétablissement de l'équilibre inflammatoire serait alors

étroitement lié à la réponse au traitement antidépresseur, peut-être même au point d'expliquer la rémission [138-140].

Parmi les autres facteurs pouvant influencer les états de l'humeur on pourra retrouver une dérégulation du rythme circadien, où une privation de sommeil et de lumière sont reconnus comme susceptibles d'induire de symptômes dépressifs. Aussi, l'implication de certains virus de type Borna virus dans certains sous type de dépression est plausible mais encore controversée. On peut souligner ici l'efficacité des thérapies de type photothérapie ou psychothérapie d'adaptation des rythmes sociaux. Un antidépresseur a récemment été développé avec pour objectif primaire de réguler le sommeil [141-144].

8 TRAITEMENT DE LA DEPRESSION

La prise en charge de la dépression repose sur plusieurs types d'activités ou d'interventions que les soignants doivent initier et continuer à prodiguer au cours des différentes phases du traitement. Classiquement on scinde le traitement de la dépression en trois phases distinctes (voir **Figure 13**).

8.1 LES DIFFERENTES PHASES DU TRAITEMENT

En fonction de l'évolution des symptômes du patient, il est classique de distinguer différentes étapes dans le traitement de la dépression.

8.1.1 LA PHASE AIGUE

C'est la période pendant laquelle le traitement est initié, elle a pour but d'amener à la rémission des symptômes dépressifs. Lors de cette phase, le traitement peut reposer sur la pharmacothérapie, la psychothérapie orientée sur la dépression,

une combinaison des deux alternatives précédentes. D'autres approches moins classiques sont aussi possibles comme la thérapie électro-convulsive, la stimulation magnétique trans-crânienne ou la lumineothérapie. Si le patient répond au traitement, cette phase dure en général 4 à 8 semaines.

8.1.2 LA PHASE DE CONSOLIDATION

C'est la période suivant la rémission du patient. Elle a pour but de prévenir la rechute du patient, c'est à dire la réapparition de l'épisode précédemment traité. Le traitement initié en phase aigüe doit alors être maintenu au moins durant les quatre à neuf mois suivant le retour du patient à la normothymie. Cette durée sera d'autant plus longue que le patient est à risque de rechute [111, 146].

8.1.3 LA PHASE DE MAINTENANCE

C'est la période qui suit la phase de consolidation. Elle a pour but d'éviter la récurrence c'est à dire la survenue d'un nouvel EDC. La durée de la phase de prévention sera fonction du patient; plus le patient aura eu d'EDC au préalable plus la phase sera longue. De même, plus le patient présente un âge avancé, plus la phase sera longue. L'interruption du traitement antidépresseur doit faire l'objet d'une réduction progressive des doses lors de la pharmacothérapie et ce point doit être abordé bien avant la dernière session lors de psychothérapie. Néanmoins, bien que le traitement soit arrêté, le sujet doit être évalué à intervalles réguliers durant les mois suivant l'arrêt du traitement [147].

Il est à noter que lorsque le patient ne répond pas à un traitement d'intensité et de durée adéquate, on qualifie alors son état de dépression résistante [148].

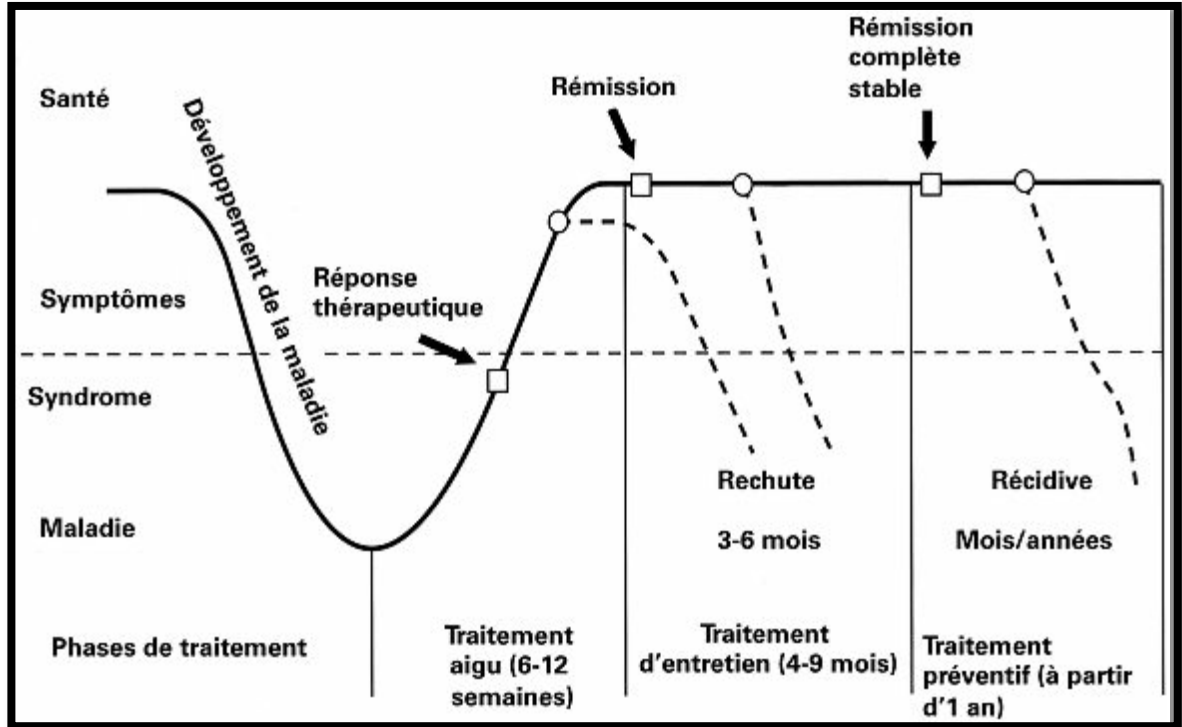


Figure 13 : Evolution des symptômes dépressifs et phases de traitement [149]

8.2 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE LA DEPRESSION

Selon les recommandations de bonne pratique, l'utilisation des antidépresseurs est recommandée comme traitement initial de la dépression modérée à sévère et elle est fortement recommandée pour les cas les plus sévères, à moins qu'une électroconvulsivothérapie ne soit envisagée [150].

8.2.1 CHOIX DU TRAITEMENT

La FDA (Food and Drug Administration) a accordé une autorisation de mise sur le marché à plus de 20 composés antidépresseurs. L'efficacité de ces traitements est en général similaire. De ce fait, le choix du produit à utiliser sera fait en

fonction des effets secondaires à anticiper, des précédentes réponses obtenues dans les cas d'un EDC antérieur, du coût, de la préférence du patient et du prescripteur, ainsi que des propriétés pharmacologiques de la substance (durée de demi-vie, actions sur les cytochromes, profil d'interaction potentielle avec d'autres médicaments) [145-147]. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), la mirtazapine ou le bupropion seront recommandés dans la plupart des cas. De par un profil de tolérance moins intéressant, l'utilisation des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (IMAO) et des antidépresseurs tricycliques devrait être limitée aux traitements de seconde intention. Dans le cas d'une ferme préférence du patient, l'utilisation du millepertuis peut être envisagée. Cependant, l'efficacité de ce médicament est largement controversée [150-152].

8.2.2 DUREE DU TRAITEMENT

Dans ses recommandations, l'APA conseille de continuer le traitement par antidépresseur durant les 4 à 5 mois suivant la disparition des symptômes. Dans son Guidelines for Treating Depressive Disorders with Antidepressants, la British Association for Psychopharmacology's recommande une durée minimale de 6 mois de traitement après rémission. C'est pourquoi il est classique de considérer une durée de 6 mois, ou 180 jours comme la durée standard minimum pour un épisode de traitement par antidépresseur [147, 153, 154].

8.2.3 EFFETS INDESIRABLES

La régularité du suivi dépendra de la sévérité des symptômes dépressifs et du risque de suicide et permettra de surveiller la survenue d'éventuels effets secondaires. Parmi les effets indésirables les plus classiques, on pourra retenir : symptômes gastro-intestinaux, sédation, insomnie, agitation, changement de poids, troubles cardiovasculaires, troubles neurologiques, troubles anticholinergiques ou sexuels. En cas de survenue d'effets secondaires significatifs, la dose du traitement devra être réduite ou la substance devra être changée en faveur d'un autre composé.

8.2.4 EFFICACITE

En général, l'effet thérapeutique des antidépresseurs est constaté après 4 semaines de traitement et ce chez 40 à 65% des patients.

Les extraits et préparations phytothérapeutiques connus et commercialisés sous le nom de « millepertuis », sont tirés de l'espèce *Hypericum perforatum*. Ils sont connus traditionnellement pour agir sur les troubles de l'humeur et ont également montré leur efficacité dans la dépression dans des essais randomisés en double aveugle contre placebo ou même d'autres antidépresseurs dans la dépression légère à modérée [155-157].

8.3 TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES DE LA DEPRESSION

8.3.1 LA PSYCHOTHERAPIE

La psychothérapie orientée sur la dépression est le traitement de première intention recommandé pour les cas de dépression légère à modérée. La psychothérapie peut se dérouler en groupe ou de manière individuelle et recourir à différentes méthodes : psychothérapie cognitivo-comportementale, psychothérapie interpersonnelle, psychothérapie psychodynamique et autres.

La combinaison de psychothérapie et de pharmacothérapie est recommandée dans les cas de dépression modérée à sévère. L'efficacité de la psychothérapie en tant que traitement préventif de la récurrence est plus controversée que celle des antidépresseurs [150, 158, 159].

8.3.2 L'ELECTROSTIMULATION

L'électroconvulsivothérapie est recommandée pour les cas de dépression les plus sévères ou lors de dépression résistante aux précédentes alternatives thérapeutiques. C'est une technique particulièrement bien tolérée, hormis des troubles transitoires de la mémoire et les inconvénients d'une anesthésie générale brève, que l'on peut privilégier dans des populations vulnérables qui présentent des contre-indications médicamenteuses, comme les sujets âgés ou les femmes enceintes [160].

Il existe d'autres formes de traitement, par exemple la stimulation par champs magnétique ou la stimulation transcutanée. Ces techniques bien que menant à des résultats encourageants et très bien tolérées, sont encore expérimentales.

9 IMPACT DE LA DEPRESSION

9.1 GENERALITES

La dépression est indépendamment associée à une réduction de divers indicateurs de la santé générale. Parmi ces indicateurs, on retrouve l'espérance de vie, le fonctionnement cognitif et mental, la durée d'hospitalisation, le fonctionnement et handicap ainsi que la qualité de vie. La chronologie permet parfois de distinguer l'impact de la dépression sur ces indicateurs de santé. Cependant, le sens du lien de causalité associant la survenue de dépression et la survenue d'autres pathologies est encore controversé. Néanmoins, l'association entre dépression et pathologie cardiovasculaire est à ce jour clairement établie [161-166].

9.2 INCAPACITE ET QUALITE DE VIE

Selon l'OMS, la dépression est un problème de santé publique majeur à un niveau mondial, puisqu'elle était classée comme la quatrième pathologie la plus handicapante en lui attribuant 4,4% de la totalité des DALY (Disability-Adjusted Life Year) de l'année 2000 et plus de 12% des années de vie avec une invalidité [167]. Dans une étude plus récente, elle était classée deuxième derrière le virus d'immunodéficience humaine (VIH) et si l'on se focalise sur la population des pays riches, la dépression est alors classée en première position. D'ici 2020, elle pourrait devenir la seconde cause d'invalidité après l'ischémie cardiaque voir même passer en première position d'ici 2030 [168].

La dépression est donc une pathologie très invalidante et a sur la santé un impact plus délétère que l'angine de poitrine, l'arthrite, l'asthme et le diabète [169].

9.3 COUTS ET CONSOMMATION DE RESSOURCES

Selon l’OMS, la dépression sera en 2020 au deuxième rang des maladies les plus sévères en termes de coût global (après les maladies cardiovasculaires), alors qu’elle était en 1990 au 4ème rang mondial des pathologies. En 1990, le poids économique de la dépression était estimé à 52,9 milliards de dollars aux Etats-Unis [170]. Malgré une augmentation de 50% de la consommation des antidépresseurs sur la période de 1990 à 2000, le coût de la dépression est resté relativement stable sur cette période puisqu’il n’a augmenté que de 7%. Cependant, ces données mériteraient d’être actualisées compte tenu de l’arrivée des génériques [171].

Sur le coût total de 83,1 milliards de dollars estimé dans le monde [171]:

- 31% (26 ,1 milliards) étaient des coûts directs (pour 12% liés aux médicaments, 10% aux hospitalisations et 8% aux consultations)
- 7% (5,4 milliards) étaient des coûts liés aux suicides
- 62% (51,5 milliards de dollars) étaient des coûts indirects liés au travail, soit 44% pour absentéisme.

CHAPITRE III : HOMOCYSTEINE, MOLECULES IMPLIQUEES DANS SON METABOLISME ET PATHOLOGIE DEPRESSIVE

1. VITAMINES B DANS LA PATHOLOGIE DEPRESSIVE

1.1 ACIDE FOLIQUE ET DEPRESSION

Plusieurs études transversales se sont focalisées sur le faible taux sanguin de folates observé chez des patients déprimés. Rappelons que les folates sont des cofacteurs du transfert de radicaux monocarbonés, permettant la méthylation de l'homocystéine. De récentes études épidémiologiques et expérimentales ont mis en évidence un lien entre un déficit en folates, l'augmentation subséquente des concentrations en Hcy et des maladies neurodégénératives, incluant la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et l'accident vasculaire cérébral. Des données génétiques et cliniques suggèrent également un rôle des folates et de l'Hcy dans la pathogenèse des troubles psychiatriques [172].

Dans une grande étude finlandaise, les sujets d'une population générale se sont avérés plus à risque d'avoir un diagnostic de dépression si leur niveau de consommation de folates était inférieur à la médiane, par rapport à ceux dont l'ingestion était supérieure, durant la période de suivi de cette étude. Une diète pauvre en folates pourrait être un facteur de risque d'une maladie dépressive sévère [173].

Dans la littérature récente, un débat est apparu concernant les relations possibles entre les taux périphériques de folates et un déficit en sérotonine dans le système nerveux central (SNC). Simultanément, un tel déficit en sérotonine a été impliqué dans la biologie du comportement suicidaire. Ainsi, des taux périphériques abaissés de folate devraient être retrouvés chez des patients ayant effectué un suicide violent. Un déficit en acide folique induit une diminution des concentrations cérébrales de sérotonine chez le rat et des concentrations en acide

5-hydroxy-indol acétique (5-HIAA) dans le liquide céphalorachidien (LCR) chez l'homme. Il y a une forte incidence du déficit en folates dans la dépression et selon la littérature, certains patients déficients en folates répondent favorablement à leur administration. Un déficit en folates est connu pour abaisser les taux de SAM, un antidépresseur qui augmente les taux cérébraux de sérotonine [174, 175].

En 2004, une revue de l'efficacité, des effets indésirables et de l'acceptabilité des folates pour le traitement de la dépression a été effectuée par la Collaboration Cochrane. A partir d'une recherche bibliographique et de contacts avec les auteurs et les experts des compagnies pharmaceutiques, ont été identifiées les études randomisées et contrôlées qui comparaient un traitement avec de l'acide folique ou de l'acide 5'méthyltétrahydrofolique, avec un autre traitement pour les patients ayant un diagnostic de dépression [176]. L'analyse de ces essais n'a pas mis en évidence de problème d'acceptabilité ni de tolérance pour les folates. Le peu de données disponibles suggèrent cependant que les folates pourraient avoir un rôle potentiel comme supplément aux autres traitements de la dépression.

Dans l'étude de Botez et al. (1982), les patients déficitaires en folates répondant à leur administration, étaient classés selon leur symptomatologie neuropsychiatrique : modification d'origine organique, polyneuropathies et dépression. Les concentrations en 5-HIAA dans le LCR étaient basses chez les patients déficitaires en vitamine B12 et chez les patients déficients en folates dont les symptômes n'étaient pas en rapport avec ce déficit. Chez les patients dont l'évolution des signes neuropsychiatriques était en faveur d'une réponse au traitement par les folates, les concentrations en 5-HIAA dans le LCR se

normalisaient. Ces résultats sont en faveur d'une association entre les symptômes neuropsychiatriques sensibles aux folates et les modifications du métabolisme de la sérotonine dans le SNC [177]. De même, dans une autre étude, un sous-groupe de patients sévèrement déprimés, avec des taux érythrocytaires en folates abaissés, présentait des concentrations en 5-HIAA dans le LCR significativement abaissées par rapport à des témoins ayant d'autres pathologies neurologiques. Pour tous les patients déprimés, les taux érythrocytaires de folates étaient significativement corrélés aux valeurs de 5-HIAA et d'acide homovanillique (HVA) dans le LCR. Les concentrations de tétrahydrobioptérine dans le LCR étaient significativement corrélées avec celles de 5-HIAA et d'HVA dans le LCR et avec les concentrations érythrocytaires de folates. Ces observations fournissent des arguments supplémentaires pour étayer le lien entre folates, bioptérine et métabolisme des monoamines dans la dépression [178].

Un déficit en folates ou des erreurs innées de leur métabolisme peuvent réduire le renouvellement de la sérotonine, voire de la dopamine, dans le SNC. Il est possible de conclure que le mécanisme liant le déficit en 5-MTHF et la baisse du renouvellement des taux de 5-hydroxytryptamine et de dopamine n'est pas médié par la SAM.

Un résultat bien établi dans la pathologie dépressive est le bas niveau plasmatique et érythrocytaire en folates, qui peut être relié à une réponse insatisfaisante aux antidépresseurs [179, 180]. Dans leur essai clinique, les auteurs mettent en évidence une amélioration significativement plus importante pour le groupe qui reçoit de l'acide folique en association avec la fluoxétine, ce qui constituerait un moyen simple d'améliorer les résultats obtenus avec la

fluoxétine et probablement avec les autres antidépresseurs. L'acide folique doit être prescrit à une posologie suffisamment élevée pour abaisser les concentrations plasmatiques d'Hcy, ce qui nécessite des doses plus élevées chez l'homme que chez la femme, mais les posologies optimales ne sont pas encore bien documentées. Les patients avec de bas niveaux de folates sont plus à risque de présenter une dépression mélancolique et de ne pas répondre à la fluoxétine. Les résultats d'une autre étude montrent également un lien entre bas niveaux de folates et mauvaise réponse au traitement antidépresseur.

La détermination du niveau de folate devrait faire partie de l'évaluation des patients déprimés ne répondant pas au traitement antidépresseur [181].

Dans la dépression caractérisée, un faible taux de folates est associé à une réponse insatisfaisante aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). La supplémentation en folates a été étudiée dans d'autres situations de dépression caractérisée, avec des résultats prometteurs [182]. L'acide folique n'est que modérément efficace pour des patients ne répondant pas aux IRS ayant des taux normaux en folates. L'addition de ces vitamines pour les patients ayant une dépression résistante nécessite des études complémentaires.

Une autre étude réalisée la même année a permis de montrer que la durée de l'épisode dépressif en cours était significativement et inversement corrélée au niveau des folates, que l'âge de début de la maladie était significativement corrélé au taux de vitamine B12 et pour un sous-groupe de dépressions récurrentes, l'âge actuel et l'âge de début de la maladie dépressive étaient positivement corrélés au taux de folates [183].

Par ailleurs, une étude réalisée en 2003 a objectivé que les patients gériatriques déprimés ont des taux de folates plus bas que les contrôles et qu'une supplémentation en folates peut réduire la morbidité dépressive [184]. Des taux de folates plus élevés en début de traitement sont prédictifs d'une meilleure réponse, plus spécialement avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, sur la base d'une échelle d'autoévaluation de la dépression.

Dès les années soixante, une relation entre un statut en folates bas et la dépression a été reconnue, mais ce n'est que depuis 1998, qu'aux USA, la farine a été supplémentée avec de l'acide folique et il a été montré ainsi que la prévalence de la déficience en cette vitamine a considérablement diminuée [185].

Dans une étude effectuée en 2004, les relations entre les taux sériques de folates, de vitamine B12 et d'Hcy et le taux de rechute chez des patients en rémission durant une période de 28 semaines de traitement avec la fluoxétine, ont été recherchées [186]. Les auteurs ont conclu que seule la diminution de folates était associée à une rechute durant le traitement par la fluoxétine. Le taux de rechute des patients avec un niveau bas de folates était de 42,9 % versus 3,2% chez les sujets avec un taux de folates normal.

Les mêmes auteurs ont réalisé une autre étude [187] dans laquelle ils ont recruté des patients n'ayant pas répondu à un traitement en ouvert avec la fluoxétine 20 mg/jour. Ces malades ont été inclus dans un essai en double aveugle de quatre semaines et recevaient soit (1) une posologie de fluoxétine augmentée, (2) une association lithium-fluoxétine, (3) une association désipramine fluoxétine.

La présence d'un taux de folates faible a été associée à une plus mauvaise réponse aux traitements. Par contre, ni une concentration basse de vitamine B12 ni un taux élevé d'Hcy n'ont montré cette association. Le taux de réponse chez les patients avec ou sans taux de folates bas était de 7,1 et de 44,7 % respectivement.

Ainsi, un niveau bas en folates sériques était associé à une résistance additionnelle au traitement chez des patients avec une dépression résistante à la fluoxétine.

1.2 VITAMINES B6 ET B12 DANS LA DEPRESSION

Un groupe d'investigateurs danois a suggéré qu'un faible taux de vitamine B6 était associé aux symptômes de la dépression. La diminution de vitamine B6 peut théoriquement conduire à une dépression, dans la mesure où cette vitamine est un cofacteur de la voie de synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane. Un faible taux plasmatique d'un dérivé de la vitamine B6, le PLP est significativement associé au score de la dépression [188]. Cependant, une revue systématique récente n'a pas mis en évidence d'effet significatif du traitement par la vitamine B6 sur la dépression en général [189].

D'autre part, dans une étude de 6 mois évaluant les résultats d'un traitement chez des patients souffrant d'une dépression caractérisée, des taux élevés de vitamine B12 étaient significativement associés à de meilleurs résultats. Le taux de vitamine B12 et la probabilité de guérison d'une dépression caractérisée peuvent donc être positivement associés [190].

Par ailleurs, dans un groupe de 3884 patients âgés, l'hyperhomocystéinémie, le déficit en vitamine B12 et, à un moindre degré, le déficit en folates étaient tous en relation avec les troubles dépressifs [191]. L'association entre la vitamine B12, les folates et les troubles dépressifs peut être sous-tendue par différents mécanismes. La vitamine B12 peut être reliée de façon causale avec la dépression, tandis que la relation avec les folates serait plutôt liée à une comorbidité d'ordre physique. La vitamine B12 et l'acide folique jouent un rôle majeur, puisque le déficit en ces deux vitamines est associé avec la pathogénèse de différentes maladies telles que le déclin de la fonction neurocognitive et les lésions d'athérosclérose [192]. Ces deux vitamines sont des coenzymes qui ont une forte interaction moléculaire avec le métabolisme de l'Hcy. En plus des concentrations sériques des vitamines, les métabolites Hcy et l'acide méthyl malonique sont des marqueurs sensibles du statut de la Cbl et des folates [193].

Une supplémentation en acide folique réduit de 25 % la concentration en Hcy. L'addition de vitamine B12 permet une réduction supplémentaire de 7 %. En prévention secondaire, la supplémentation a déjà conduit à des améliorations cliniques. La dépression, les démences et les troubles mentaux sont fréquemment associés à un déficit en folates et en vitamines B12. Le rationnel biochimique de ces constats pourrait s'appuyer sur l'importance de l'acide folique et de la vitamine B12 pour la transméthylation de substances neuroactives (myéline, neurotransmetteurs) qui est perturbée par le déficit en vitamines (hypothèse de l'hypométhylation) [192]. En opposition aux autres études qui avaient trouvé un déficit en folates pour 10 à 50 % des patients psychiatriques, une seule étude a observé que moins de 2 % des patients présentaient des taux de folates sériques inférieurs à 3 ng/mL tandis que des taux

bas de vitamine B12 (inférieurs à 200 pg/mL) étaient relevés chez environ 12 % des patients [193].

Dans une autre étude, 28 % de tous les sujets déprimés étaient déficitaires en vitamines B2 (riboflavine), B6 (pyridoxine) et/ou B12 (Cbl), mais pas en vitamine B1 (thiamine) ou en folates. La population gériatrique présentait des taux de folates sériques plus élevés. Les patients dépressifs psychotiques avaient des taux de vitamine B12 plus bas que les déprimés non-psychotiques. Ces données supportent l'hypothèse qu'un mauvais bilan en certaines vitamines est bien présent dans la dépression majeure, mais que les dosages sanguins ne reflètent pas toujours les fonctions des vitamines dans le SNC ou la sévérité des syndromes affectifs [194].

La dernière étude de ce dernier groupe de recherche est un essai ouvert associant un antidépresseur tricyclique et 10 mg de chacune des vitamines B1, B2 et B6, mené en gériatrie sur des patients déprimés [195]. Les sujets recevant le supplément vitaminique ont bénéficié d'une tendance à une amélioration plus importante évaluée sur les scores d'échelle de dépression et de fonction cognitive et avaient également des taux sériques de nortriptyline plus élevés que les sujets recevant le placebo. Sans supplémentation spécifique, les taux de vitamine B12 étaient augmentés chez les sujets recevant les vitamines B1, B2 et B6 et diminués chez ceux ayant reçu le placebo. Ces résultats orientent vers un rôle possible du complexe des vitamines B dans la potentialisation du traitement de la dépression en gériatrie.

Le dépistage du déficit en Cbl est cliniquement important pour une meilleure compréhension des maladies neuropsychiatriques ainsi que pour estimer si ce

déficit apparaît plus fréquemment que généralement. Cependant, les dosages de Cbl sérique n'ont qu'un intérêt limité pour porter un diagnostic de déficit [196]. Mais une bonne corrélation existe entre les valeurs urinaires de MMA et les concentrations sériques de vitamines B12. Quand un déficit en Cbl est suspecté chez des patients neuropsychiatriques, la détermination des taux urinaires de MMA devrait être le premier test diagnostique envisagé. Si la concentration en MMA est supérieure à la valeur de référence, alors la concentration en Cbl sérique doit être déterminée pour envisager un autre diagnostic.

A noter que le déficit en vitamine B12 est un problème commun chez le sujet âgé [192]. Déjà, un taux modérément réduit en cette vitamine est associé aux maladies vasculaires et aux troubles neurocognitifs comme la dépression et les performances cognitives diminuées. De plus, un statut dégradé en vitamine B12 est suspecté d'être impliqué dans le développement et la progression de la démence. Ceci est spécialement vérifié quand le statut en acide folique est également défavorable. En raison de l'apport incertain, le niveau de Cbl de la personne âgée doit être régulièrement contrôlé et une supplémentation systématique en vitamine B12 doit être considérée. Cependant, dans un essai randomisé et contrôlé recherchant l'effet de l'administration de vitamine B12 à des patients déprimés, aucune amélioration des fonctions cognitives n'a été observée ni dans le groupe traité par rapport au groupe placebo, ni parmi les individus avec des fonctions cognitives faiblement perturbées [197]. Enfin, un essai ouvert réalisé sur des cas de dépression majeure résistante au traitement a montré un taux de réponse de 50 % et un taux de rémission de 43 % en associant au traitement antidépresseur de la SAM [198].

2. PATHOLOGIE VASCULAIRE, DEPRESSION ET HYPERHOMOCYSTEINEMIE

Un taux d'homocystéine situé entre 15 et 100 $\mu\text{mol/l}$ peut être un facteur de risque indépendant des autres facteurs "classiques" (tabac, sédentarité, dyslipidémies, HTA, diabète), puisque des études ont montré une augmentation du risque de pathologie cardiovasculaire du seul fait d'une augmentation du taux d'Hcy.

Plusieurs méta-analyses viennent étayer ces hypothèses. Une première regroupant des études prospectives a montré que la diminution de 25% des taux d'Hcy sanguins permettait de réduire le risque d'une maladie ischémique cardiovasculaire de 11% et de 19% pour l'infarctus. Une autre renforce ces conclusions, puisque selon les auteurs, abaisser de 3 $\mu\text{mol/l}$ réduirait le risque ischémique de 16%, de thrombose veineuse profonde de 25% et d'AVC de 24%. [199, 200].

A l'inverse, le risque d'AVC et d'infarctus du myocarde augmenterait de 6 à 7% pour chaque pallier de 1 $\mu\text{mol/l}$ du taux d'Hcy, sachant que ces études ont été réalisées chez des sujets jeunes et âgés [201, 202].

Folstein [203], dans sa revue récente propose alors un raisonnement qui part de l'association hyperhomocystéinémie et pathologie vasculaire pour argumenter le lien avec la dépression.

En effet, si la pathologie vasculaire est due en partie à l'hyperhomocystéinémie, la pathologie vasculaire ne peut-elle pas avoir un rôle intermédiaire dans l'association homocystéine et dépression ?

Par exemple, la dépression toucherait environ 50% des patients après un AVC, avec une fréquence pouvant varier en fonction de l'approche diagnostique (outils de mesure). Elle apparaît généralement à la fin de la phase aiguë et sa prévalence reste élevée 2 et 3 ans après l'AVC. Quel serait alors le rôle potentiel de l'Hcy dans cette association ?

En comparant la prévalence de la dépression dans d'autres types de pathologies chez des patients hospitalisés en orthopédie (où elle était plus faible), il a été suggéré que l'apparition d'une dépression n'était pas simplement réactionnelle à une situation de perte fonctionnelle ou de handicap, mais directement liées à des perturbations neurophysiologiques dues aux AVC ou ayant favorisé ceux-ci (par exemple l'hyperhomocystéinémie).

De même, des maladies vasculaires (dans les populations déprimées) sont souvent retrouvées, en particulier chez le sujet âgé.

L'utilisation de l'imagerie cérébrale a montré de nombreuses anomalies de la substance blanche ou d'images évocatrices de pathologies cérébrovasculaires. En particulier, des images évocatrices d'infarctus "silencieux" étaient observées chez environ 66% de patients ayant un âge de début de la dépression avant 65 ans; ce chiffre passant à 93% pour ceux débutant après 65 ans. Aussi, plusieurs

études ont montré que l'existence d'une dépression augmentait de manière significative le risque d'AVC dans les 10-15 années suivantes [204, 205].

3. NEUROTOXICITE DE L'HOMOCYSTEINE

En cas d'accumulation d'Hcy, on aboutit à une accumulation de SAH. Par conséquent, la transformation de l'Hcy en méthionine ne se fera plus en quantité suffisante et on observera aussi un déficit en SAM et par conséquent des processus de méthylation. Or on sait, que la méthylation est fondamentale dans la synthèse de nombreuses molécules (comme la sérotonine) dont les déficits sont impliqués dans la physiopathologie de la dépression.

On sait aussi qu'une augmentation de catécholamines dans les tissus va augmenter la formation d'intermédiaires actifs au niveau chimique (catécholamines quinones et semiquinones), dont les différentes étapes de transformation (oxydations) vont générer de nombreux radicaux libres : ces derniers vont avoir une cytotoxicité locale importante.

Ces mécanismes ont donc été proposés comme une explication étiologique de certains troubles psychiatriques et neurodégénératifs observés en cas d'hyperhomocystéinémie.

L'homocystéine a des propriétés d'antagoniste partiel sur le site glycine des récepteurs (N-Méthyl-D-aspartate) NMDA [206]. En cas de niveau bas de glycine, l'Hcy est antagoniste, donc aurait des propriétés neuroprotectrices, mais lorsque les concentrations de glycine augmentent (par exemple lors d'une AVC où l'Hcy et la glycine passent la barrière hématoencéphalique) elle perd cette

propriété pour devenir cytotoxique par activation excessive (effet agoniste) des NMDA. Le lien avec la dépression n'a cependant pas été directement évoqué.

Une dernière hypothèse implique la tetrahydrobioptérine (BH4), cofacteur naturel donneur d'hydrogène qui intervient dans le métabolisme des monoamines. Elle est synthétisée par l'organisme à partir de la guanosine triphosphate et n'est pas considérée comme appartenant au groupe des vitamines (le rôle de l'apport exogène paraît négligeable). Elle intervient donc dans les réactions d'hydroxylation, notamment celle de la phénylalanine en tyrosine, de la tyrosine en dihydroxyphénylalanine et du tryptophane en 5-hydroxytryptophane, étapes limitantes de la biosynthèse des catécholamines et de la sérotonine [207].

Cette voie est associée, en cas de déficit, à des troubles neuropsychiatriques. Or, on sait que la MTHFR et la dihydrofolate réductase (DHFR) participent à sa synthèse ; on comprend alors comment les déficits décrits précédemment peuvent contribuer au dysfonctionnement plus global de la synthèse des monoamines et donc à la vulnérabilité dépressive.

La **Figure 14** synthétise les divers facteurs à l'origine de la neurotoxicité de l'homocystéine.

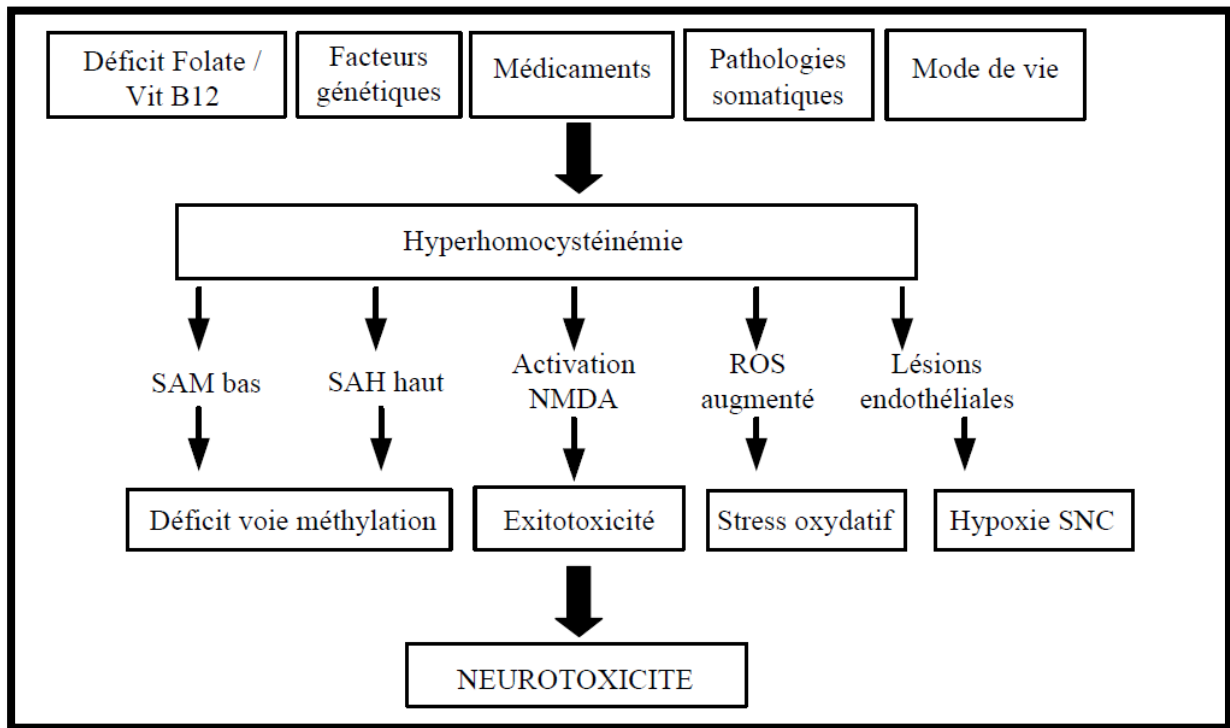


Figure 14 : Mécanismes neurotoxiques induits par l’homocystéine, d’après Bottigliéri [207].

4. HOMOCYSTEINE ET ALTERATION DES NEUROTRANSMETTEURS

L’hyperhomocystéinémie et l’AVC peuvent provoquer une dépression par altération des neurotransmetteurs. L’association entre hyperhomocystéinémie et altération des neurotransmetteurs a été prouvée dans des études qui ont mesuré directement les métabolites des neurotransmetteurs et dans des études ayant démontré les effets antidépresseurs de l’acide folique et de la SAM [208, 209].

La preuve la plus directe de l’association entre l’Hcy et les neurotransmetteurs provient d’une étude qui a montré que les patients déprimés ayant une

augmentation du taux d'Hcy plasmatique avaient des niveaux significativement plus faibles des folates plasmatiques, érythrocytaires et dans le LCR, ainsi que des niveaux faibles de SAM dans le LCR. Chez ces mêmes patients, il a été montré des taux significativement plus faibles d'acide 5-hydroxyindole-acétique, d'HVA et de 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol (MHPG) dans le LCR [210].

D'autre part, la relation entre l'Hcy et les neurotransmetteurs est indirectement suggérée par des études montrant que l'humeur peut être modifiée par une altération de la voie de l'Hcy. En effet, il a été objectivé que la SAM a des effets antidépresseurs supérieurs au placebo et comparables aux antidépresseurs tricycliques [211, 212]. En outre, trois études randomisées ont suggéré une supplémentation en folates pour le traitement de la dépression [213, 214]. Dans une étude menée chez des patients déprimés qui n'avaient pas bénéficié de traitement par la paroxétine, mais par d'autres thérapeutiques, de faibles taux de folates sériques ont été trouvés associés à une moins bonne réponse à ces traitements. La rechute de la dépression a également été reliée à l'acide folique. L'amélioration de l'humeur après administration de folates ou de SAM suggère encore une fois l'implication de la voie de l'Hcy dans la dépression [215-218].

Par ailleurs, une étude réalisée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson recevant la L-dopa avaient des niveaux plus élevés d'Hcy que les patients ne prenant pas de la L-dopa. En effet, l'utilisation de celle-ci (qui exige un groupe méthyle cédé par la SAM pour être métabolisée) empêche la reméthylation de l'Hcy en méthionine avec comme résultat des taux élevés d'Hcy. Un autre mécanisme potentiel de l'effet de l'Hcy sur les

neurotransmetteurs passe par l'inhibition de l'enzyme nécessaire à catalyser les réactions de méthylation entre les catécholamines et la SAM [219-221].

5. MUTATIONS GENETIQUES ET HYPERHOMOCYSTEINEMIE

Des mutations des gènes de *MTHFR* et *CBS* provoquent une maladie génétique récessive rare: l'homocystinurie. Elle a été décrite pour la première fois en 1962, lorsque Neil et Carson, étaient en train de faire un dépistage des anomalies d'acides aminés dans les urines de sujets ayant des troubles mentaux. Sur les 2000 cas dépistés, ils ont trouvé des taux élevés d'Hcy chez 4 sujets. Chez les patients atteints d'homocystinurie, la probabilité d'avoir un événement thromboembolique détecté cliniquement à l'âge de 15 ans est de 27% et la probabilité de décéder avant 30 ans est de 23% [222]. Une autre caractéristique de l'homocystinurie est la forte prévalence des troubles psychiatriques. Dans une étude menée chez 63 patients avec homocystinurie et traités avec la vitamine B6, le taux global de troubles psychiatriques cliniquement significatif était de 51%, y compris la dépression épisodique (10%), les troubles chroniques de comportement (17%), les troubles chroniques obsessionnels-compulsifs (5%) et les troubles de la personnalité (19%). L'IQ (Intelligence Quotient) moyen était de 80 [223].

En résumé, les mutations des gènes qui régulent le métabolisme d'Hcy entraînent un retard mental, une maladie vasculaire cérébrale et des symptômes psychiatriques [224].

En plus des mutations qui causent l'homocystinurie, il existe plusieurs variantes alléliques connues du gène *MTHFR*. Environ 10% de la population est porteuse de l'allèle *MTHFR* C67TT, qui est associé à des taux élevés d'Hcy. Ces variantes augmentent le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC ischémique, mais deux études n'ont montré aucune association entre l'allèle C67TT et la survenue d'AVC [225-228].

D'autre part, l'interaction entre les gènes et l'environnement a été prouvée dans une étude Hongroise qui a démontré que les allèles *MTHFR* C67TT, lorsqu'ils sont combinés avec des effets environnementaux, tels que l'alcool ou le tabac, augmentent le risque de maladie vasculaire plus que les allèles ou les facteurs environnementaux seuls. De nombreux autres gènes de la voie de la méthionine sont connus, mais leurs variantes alléliques n'ont pas encore été explorées pour les associations cliniques [229].

6. TRAITEMENT DE LA DEPRESION : TEMPS DE CONSIDERER L'ACIDE FOLIQUE ET LA SAM

6.1 FOLATES DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION

Malgré les nombreux rapports sur l'association entre la carence en folates et la dépression, il y a relativement peu d'essais cliniques qui ont porté sur l'effet de la supplémentation en acide folique sur les troubles de l'humeur. Six essais cliniques, 2 ouverts et 4 en double aveugle, ont utilisé différentes formes de folates (2 ont utilisé l'acide folique, 1 a utilisé l'acide folinique et 3 le 5-MTHF). Tous sauf un ont utilisé la supplémentation en folates comme adjuvant des médicaments psychotropes. Guaraldi, en 1993, a étudié l'utilisation de

MTHF (50 mg par jour) en tant que monothérapie chez 20 patients âgés présentant un diagnostic de dépression avec la DSM-III-R. 81% des sujets ont eu une réponse significative, définie par une réduction des scores HAMD (Hamilton Depression Rating Scale) de plus de 50% [230].

L'un des premiers essais en double aveugle a étudié l'effet d'une supplémentation quotidienne de 200 ug d'acide folique ou d'un placebo apparié, sur la morbidité affective dans un groupe de 75 patients sous traitement au lithium [231]. Cette étude, qui a duré une année, a montré une réduction significative de la morbidité affective chez les patients ayant une concentration élevée en folates. Cette constatation a conduit les chercheurs à suggérer qu'une supplémentation quotidienne de 300-400 ug d'acide folique peut être utile dans la prophylaxie en association avec le lithium à long terme. Cette première observation a été confirmée plus tard dans plusieurs essais en double aveugle. En effet Godfrey et al. (1990) ont constaté que le MTHF (15 mg par jour) améliorait les résultats cliniques des déficiences en folates chez les déprimés et les patients schizophréniques évalués à 3 et 6 mois de thérapie [232]. Passeri et al. (1993) ont rapporté une amélioration significative dans les scores HAMD dans une étude portant sur 96 patients atteints de démences et traités par MTHF (50 mg) pendant 8 semaines [233]. Dans un autre grand essai en double aveugle impliquant 127 patients déprimés, l'effet de l'acide folique a été comparé à un placebo, lorsque les deux ont été administrés comme adjuvant au traitement par la fluoxétine. Une réduction significative des scores HAMD a été observée dans le groupe acide folique + fluoxétine, mais seulement chez les patients de sexe féminin. En effet, les patientes avaient des taux de folates plus élevés et notamment des valeurs plasmatiques plus faibles de tHcy après traitement, par

comparaison aux patients de sexe masculin. Il est important de noter que c'est le seul essai clinique de supplémentation en acide folique dans la dépression qui a utilisé tHcy comme marqueur du statut en folates [180, 234].

6.2 TRAITEMENT PAR LA SAM

Les propriétés antidépressives de la SAM ont déjà été évoquées suite à quelques publications. Ces données sont anciennes, puisqu'en 1994, Bressa avait conduit une méta-analyse pour évaluer l'efficacité de la SAM dans le traitement de la dépression en la comparant au placebo et aux tricycliques [235]. La réponse était supérieure au placebo avec une taille d'effet allant de 17 à 38%, selon la définition utilisée de la réponse à un traitement, l'effet était comparable à celui des tricycliques. Résultats considérés comme suffisants par Thachil pour attribuer un niveau de preuve de grade 1 à la SAM dans la dépression, malgré le nombre faible de patients dans ces publications, avec une durée de l'essai très courte (10 et 14 jours) [236-238].

Néanmoins, deux études multicentriques plus solides méthodologiquement et plus récentes ont été réalisées, avec pour objectif la confirmation de l'efficacité et de la tolérance de la SAM dans cette indication. Dans la première étude, 143 patients recevaient 1600 mg/j de SAM per os, dans la seconde, 147 recevaient 400 mg/j en IM. Le comparateur était l'imipramine donnée à une dose de 150 mg/j (138 patients dans la première étude et 148 dans la seconde). Il s'agissait d'études randomisées en double aveugle sur 4 et 6 semaines. Les scores finaux aux différentes échelles étaient mesurés ainsi que la réponse, définie par une diminution d'au moins 50% à la HAMD et la Clinical Global Impression (CGI) par rapport à l'inclusion. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence

significative entre les différentes mesures d'efficacité pour les deux groupes, mais la tolérance était meilleure pour la SAM [239].

Di Rocco, quant à lui, a publié les résultats d'un traitement par la SAM chez 13 parkinsoniens déprimés chez qui les antidépresseurs n'avaient pas été efficaces ou mal tolérés. Des doses de 800 à 3600 mg pendant 10 jours ont été données. Sur les 11 sujets ayant terminé le protocole, 10 avaient vu leurs scores initiaux à la Hamilton diminuer de 50 %, la différence était significative et proche de la rémission [240].

Suite à ce travail préliminaire les auteurs ont mis en avant que la SAM était une alternative efficace et bien tolérée aux antidépresseurs chez le parkinsonien. Il s'agit plus d'une liste de cas que d'un essai clinique à haut niveau de preuve et il faut souligner que les résultats de cette étude sont un peu trop mis en avant malgré les limitations épidémiologiques.

7. RELATION ENTRE DEPRESSION ET HOMOCYSTEINE

Mettre en évidence un lien entre un taux élevé d'homocystéine et la dépression est possible et a déjà été démontré sur le plan statistique, mais l'aspect causal et explicatif est plus complexe à appréhender, car les causes d'hyperhomocystéinémie et les phénotypes de dépression sont nombreux [191, 215, 241].

On pouvait penser que des échantillons très importants conférerait la puissance nécessaire à ce type d'analyses.

Aussi, une méta-analyse récente réalisée par Gilbody portant sur 10 études (données poolées de 11 709 sujets, soit 1280 déprimés vs 10429 contrôles) a permis de synthétiser des résultats impliquant certaines étiologies d'hyperhomocystéinémie et nous avons vu précédemment que des mutations d'enzymes impliqués dans la voie de la reméthylation pouvaient augmenter le taux d'Hcy [242].

Neuf études se sont concentrées sur le polymorphisme C677T et une seule sur le A1298C; quant à la méthodologie, deux études étaient transversales et sept basées sur une approche cas témoins [243, 244].

Concernant l'association possible avec le polymorphisme A1298C, l'étude européenne a montré une association positive avec la dépression pour les homozygotes AA comparés aux homozygotes de type sauvage CC. Par contre, il n'a pas été mis en évidence d'association avec la dépression pour les hétérozygotes AC comparés aux homozygotes CC.

L'étude la plus large de cette méta-analyse a concerné 3478 patientes âgées de 60 à 79 ans (qui ont été génotypées afin d'évaluer l'association entre le génotype et trois indicateurs de dépression: diagnostic passé ou actuel de dépression, prise d'antidépresseurs et évaluation psychométrique). Ce travail a comparé 505 déprimées à 2933 contrôles et a permis de montrer une augmentation du risque de diagnostic de dépression chez les homozygotes TT comparées au CC, même si les critères de dépression n'étaient pas ceux du DSM [243].

Ces résultats complètent une méta-analyse précédente des mêmes auteurs où ils avaient mis en évidence un lien entre un taux abaissé de folates et la dépression. Les auteurs ont conclu donc qu'un taux de folates diminué constituait un facteur de risque pour la dépression.

La deuxième analyse réalisée au niveau des facteurs génétiques s'adresse directement aux mécanismes physiopathologiques et fait le lien avec l'Hcy [242].

Cependant, les résultats soulignent qu'il n'y avait qu'une seule étude prospective (avec évaluation initiale du taux de folates et des polymorphismes), le niveau de preuve des autres travaux est donc moins élevé (cas témoins et mesures transversales) et l'on doit ainsi considérer certaines limitations quant aux conclusions possibles.

A ces limitations, vient s'opposer la taille des échantillons initiaux qui reste importante pour ce type d'études (plus de 13000 sujets à l'inclusion et environ 1000 déprimés). Ce chiffre peut permettre de différencier certains sous types phénotypiques de dépression (par exemple les sujets ayant des troubles cognitifs plus marqués ou un pôle ralentissement psychomoteur et émoussement plus prononcé qui se rapproche de certains versants symptomatiques observés dans d'autres pathologies où les taux d'Hcy sont augmentés : parkinson, démences etc.).

Néanmoins, ces résultats ne sont pas confirmés par la publication de Gaysina, sur 1222 patients déprimés vs 835 contrôles, où l'association du polymorphisme

MTHFR C677T avec la dépression n'apparaît pas de manière significative [245].

CONCLUSION

De ce travail, nous avons dégagé de nombreux éléments pouvant soutenir l'hypothèse du rôle de l'homocystéine dans la dépression. Les données statistiques, les aspects physiologiques et génétiques semblent aller dans ce sens. Cependant, les résultats restent variables, voire contradictoires et l'on doit considérer plusieurs facteurs de confusion dans ces études : les facteurs ethniques, géographiques, culturels (au niveau de l'alimentation) et l'âge sont autant d'éléments qui semblent intervenir et qui ne permettent pas toujours de savoir si l'hyperhomocystéinémie est une cause directe de dépression ou la conséquence de mécanismes liées aux carences en folates et vitamine B12.

De plus grandes études sont nécessaires pour remettre en question l'idée que les niveaux élevés d'homocystéine causent des maladies vasculaires, ce qui provoque la dépression. Ces études sont nécessaires aussi pour déterminer si le traitement de la dépression sera renforcé par la réduction de l'homocystéine.

L'élaboration de schémas thérapeutiques adaptés et prenant en compte ces divers paramètres sera envisageable lorsque les dosages d'homocystéine, de vitamine B12 et folates se feront de manière systématique, au moins pour certaines populations (sujets âgés, déprimés résistants, patients souffrants de trouble dépressif récurrent) et lorsque des études négatives ne viendront pas définitivement invalider ces hypothèses. On pourra discuter l'intérêt du génotypage de ces sujets à risque pour améliorer l'efficacité des traitements.

RESUME

Titre: HYPERHOMOCYSTEINEMIE ET DEPRESSION

Auteur: CHARRAK Mounir

Mots clés: Dépression, Homocystéine, Folates, Vitamine B6, Vitamine B12.

Des taux sanguins élevés de l'homocystéine ont été associés à plusieurs troubles psychiatriques et neurodégénératifs tels que les troubles schizophréniques, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la dépression.

L'hypothèse est que les facteurs génétiques et environnementaux élèvent les niveaux d'homocystéine, ce qui provoque des maladies vasculaires du cerveau, et / ou des modifications des neurotransmetteurs, ce qui cause la dépression.

Pour argumenter le rôle de l'homocystéine dans la dépression, certains auteurs ont proposé d'évaluer l'action de molécules directement impliquées dans le cycle de l'homocystéine: la S-adénosylméthionine, les Folates et la Vitamine B12. Une association entre la dépression et le statut en folates a été démontrée dans des études cliniques, une déficience en folates, ou même des taux faibles, ont été reliés à la persistance de symptômes dépressifs et à une mauvaise réponse aux antidépresseurs. Les auteurs ont mis en avant que la S-adénosylméthionine était une alternative efficace et bien tolérée aux antidépresseurs.

Tous ces travaux montrent l'importance du statut vitaminique en B12 et B9 dans la survenue de certains troubles psychiatriques, soulignant l'intérêt de mesurer leurs taux lors du diagnostic.

Il y a de nombreux éléments qui soutiennent l'hypothèse du rôle de l'homocystéine dans la dépression. Les données statistiques, les aspects physiologiques et génétiques semblent aller dans ce sens. Cependant les résultats restent variables, voire contradictoires et on doit considérer plusieurs facteurs de confusion dans ces études. Les facteurs ethniques, géographiques, culturels et l'âge sont autant d'éléments qui semblent intervenir et qui ne permettent pas toujours de savoir si l'hyperhomocystéinémie est une cause directe de dépression ou la conséquence de mécanismes liés aux carences en folates et vitamine B12.

SUMMARY

Title: HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND DEPRESSION

Author: CHARRAK Mounir

Key words: Depression, Homocysteine, Folate, Vitamin B6, Vitamin B12.

High blood levels of homocysteine have been associated with several psychiatric and neurodegenerative disorders such as schizophrenia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and depression.

The hypothesis is that genetic and environmental factors raise homocysteine levels, which causes vascular diseases of the brain, and / or changes in neurotransmitters, which causes depression.

To argue the role of homocysteine in depression, some authors have proposed to evaluate the action of molecules directly involved in the cycle of homocysteine : S-adenosylmethionine, the Folate and Vitamin B12. An association between depression and folate status has been demonstrated in clinical studies, folate deficiency, or even low levels have been linked to persistent depressive symptoms and poor response to antidepressants. The authors emphasized that the S-adenosylmethionine was effective and well tolerated alternative to antidepressants.

All these studies show the importance of vitamin B9 and B12 status in the occurrence of certain psychiatric disorders, emphasizing the importance of measuring their levels at diagnosis.

There are many elements that support the hypothesis of the role of homocysteine in depression. Statistical data, physiological and genetic aspects seem to go in this direction. However, the results are variable, even contradictory and we must consider several confounding factors in these studies. Cultural, ethnic, geographic, and age are all factors that appear to be involved and which is not always possible to know whether hyperhomocysteinemia is a direct cause of depression or the consequence of mechanisms related to folate and vitamin B12 deficiency.

ملخص

العنوان: الهيبير هوموسيستيبيميا والاكتئاب

الكاتب: منير شراك

الكلمات الأساسية: الاكتئاب، الهوموستيين، حمض الفوليك، فيتامين ب6، فيتامين ب12.

المستويات العالية من الحمض الاميني هوموسيستيين في الدم قد ارتبطت مع العديد من الاضطرابات النفسية والعصبية مثل انفصام الشخصية ومرض الزهايمر ومرض باركنسون والاكتئاب.

الفرضية هي أن العوامل الوراثية والبيئية ترفع مستويات الحمض الاميني هوموسيستيين، والذي يسبب أمراض الأوعية الدموية في الدماغ، و / أو التغيرات في الناقلات العصبية، والذي يسبب الاكتئاب.

لتقوية دور الحمض الاميني هوموسيستيين في الاكتئاب، قد اقترح بعض المؤلفين تقييم عمل من الجزيئات التي تشارك مباشرة في دورة الحمض الاميني هوموسيستيين: س-أدينوزيلهوموسيستيين، وحمض الفوليك وفيتامين ب12. وجود ارتباط بين مستويات حمض الفوليك و الاكتئاب قد ثبت في الدراسات السريرية، نقص حمض الفوليك، أو حتى انخفاض مستوياته قد تم ربطه بأعراض الاكتئاب المستمرة، وضعف الاستجابة لمضادات الاكتئاب. وأكد المؤلفين أن س-أدينوزيل هوموسيستيين كان فعالا وجيد كبديل لمضادات الاكتئاب.

تظهر جميع هذه الدراسات على أهمية فيتامين ب9 و ب12 في وقوع بعض الاضطرابات النفسية، والتأكيد على أهمية قياس مستوياتها عند التشخيص.

هناك العديد من العناصر التي تدعم فرضية دور الحمض الاميني هوموسيستيين في الاكتئاب. البيانات الإحصائية، والجوانب الفسيولوجية والجينية تسير في هذا الاتجاه. ومع ذلك، فإن النتائج متباينة، بل ومتناقضة، ويجب النظر في عدة عوامل الخلط في هذه الدراسات. العوامل الثقافية والعرقية والجغرافية، والعمر، كلها عوامل مشاركة، والتي لا تمكن دائما من معرفة ما إذا كانت هيبير هوموسيستيبيميا هي السبب المباشر للاكتئاب أو نتيجة للآليات المتصلة مع نقص الفولات وفيتامين ب12.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Austin, R.C., Lentz, S.R., Werstuck, G.H. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ.* 2004, 11 (Suppl 1), S56–S64.
2. Weiss, N., Keller, C., Hoffmann, U., Loscalzo, J. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc. Med.* 2002, 7 (3), 227–239.
3. Mattson, M.P., Shea, T.B. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 2003, 26 (3), 137–146.
4. Parnetti, L., Bottiglieri, T., Lowenthal, D. Role of homocysteine in age-related vascular and non-vascular diseases. 1997, *Aging* 9 (4), 241–257.
5. Greenberg PE, Sisitsky T, Kessler RC, Finkelstein SN, Berndt ER, Davidson JR, Ballenger JC, Fyer AJ, The economic burden of anxiety disorders in the 1990s. *J CLIN Psychiatry* . 1990;60:427-435.
6. Murray CJ, Lopez AD, Global mortality, disability, and the contribution of risk factors : Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349:1436-1442
7. Fernstorm JD. Can nutrient supplements modify brain function ? *Am J Clin Nutr.* 2000;71(6,suppl):1669s-1675s.
8. Petrie WM, Ban TA, Vitamins in psychiatry : do they have a role ? *Drugs* . 1985 ;30:58-65.
9. McPherson RA, Pincus MR, Henry JB. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods.* Saunders Elsevier, 2007.
10. <http://chemistry.about.com/od/factsstructures/ig/Chemical-Structures---V/Vitamin-B12.-0iJ.htm>
11. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr* 2004;24:299-326.
12. Antony AC. Vegetarianism and vitamin B-12 (cobalamin) deficiency. *Am J Clin Nutr* 2003;78:3-6.
13. Chitambar CR AANAoHdISM, Shike M, Ross AC, Caballero C, Cousins RJ, ed. *Modern nutrition in health and disease.* Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
14. <http://vegebon.wordpress.com/2009/12/20/eviter-la-carence-en-vitamine-b12-recette-8/>

15. Allen RH, Seetharam B, Podell E, Alpers DH Effect of proteolytic enzymes on the binding of cobalamin to R protein and intrinsic factor. In vitro evidence that a failure to partially degrade R protein is responsible for cobalamin malabsorption in pancreatic insufficiency.1978, J Clin Invest 61:47-54.
16. Gueant JL, Champigneulle B, Gaucher P, Nicolas JP Malabsorption of vitamin B12 in pancreatic insufficiency of the adult and of the child. Pancreas 1990, 5:559-567.
17. Seetharam B, Alpers DH Absorption and transport of cobalamin (vitamin B12).1982, Annu Rev Nutr 2:343-369.
18. Benson RE, Rappazzo ME, Hall CA Late transport of vitamin B 12 by transcobalamin II.1972, J Lab Clin Med 80:488-495.
19. Kolhouse JF, Allen RH Recognition of two intracellular cobalamin binding proteins and their identification as methylmalonyl-CoA mutase and methionine synthetase.1977, Proc Natl Acad Sci U S A 74:921-925.
20. Mellman IS, Youngdahl-Turner P, Willard HF, Rosenberg LE Intracellular binding of radioactive hydroxocobalamin to cobalamin-dependent apoenzymes in rat liver.1977, Proc Natl Acad Sci U S A 74:916- 920.
21. <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/26047/ch02.html#d0e2372>
22. Hogenkamp HP Enzymatic reactions involving corrinoids.1968, Annu Rev Biochem 37:225-245.
23. Mangum JH, Murray BK, North JA Vitamin B 12 dependent methionine biosynthesis in cultured mammalian cells.1969, Biochemistry 8:3496-3499.
24. Beck WS, Ochoa S Metabolism of propionic acid in animal tissues. IV. Further studies on the enzymatic isomerization of methylmalonyl coenzyme A. 1958,J Biol Chem 232:931-938.
25. Valencia R [Control of cellular division by vitamin B 12 and folates].1974, J Physiol (Paris) 69:5A-76A.
26. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum 1990
27. Chakravarty I, Sinha RK. Prevalence of micronutrient deficiency based on results obtained from the national pilot program on control of micronutrient malnutrition. Nutr Rev 2002;60:S53-8.
28. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
29. <http://duchampalatable.inist.fr/spip.php?article54>

30. Nguyen TT, Dyer DL, Dunning DD, Rubin SA, Grant KE, Said HM Human intestinal folate transport: cloning, expression, and distribution of complementary RNA.1997, *Gastroenterology* 112:783-791.
31. Galivan J, Ryan TJ, Chave K, Rhee M, Yao R, Yin D Glutamyl hydrolase. pharmacological role and enzymatic characterization.2000, *Pharmacol Ther* 85:207-215.
32. Scott JM, Weir DG Folic acid, homocysteine and one-carbon metabolism: a review of the essential biochemistry.1998, *J Cardiovasc Risk* 5:223-227.
33. <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A7-folates-2010.htm>
34. <http://guggiedaly.blogspot.com/2010/06/is-folic-acid-only-and-best-choice.html>
35. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
36. Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976;57:1079-82.
37. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
38. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med* 1993;86:703-8.
39. Bell IR, Edman JS, Selhub J, Morrow FD, Marby DW, Kayne HL, Cole JO. Plasma homocysteine in vascular disease and in nonvascular dementia of depressed elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1992;86:386-90.
40. Riggs KM, Spiro A, 3rd, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996;63:306-14.
41. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999;19:217-46.
42. <http://chemistry.about.com/od/factsstructures/ig/Chemical-Structures---H/Homocysteine.htm>
43. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:L-Homocysteine-3D-balls.png>
44. Oltean S, Banerjee R Nutritional modulation of gene expression and homocysteine utilization by vitamin B12.2003, *J Biol Chem* 278:20778-20784.
45. Mato JM, Alvarez L, Ortiz P, Pajares MA S-adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Ther* 1997;73:265-280.

46. Kutzbach C, Stokstad EL Mammalian methylenetetrahydrofolate reductase. Partial purification, properties, and inhibition by S-adenosylmethionine.1971, *Biochim Biophys Acta* 250:459-477.
47. Finkelstein JD The metabolism of homocysteine: pathways and regulation.1998, *Eur J Pediatr* 157 Suppl 2:S40-44.
48. <http://www.md.ucl.ac.be/entites/mint/intr/hainaut/mte/dossiermte/figure5c.html>
49. McCully KS, Wilson RB Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 1975, 22:215-227.
50. Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Ueland PM, Malinow MR, Lentz SR, Jacobsen DW, Brattstrom L, Wilcken B, Wilcken DE, Blom HJ, Stabler SP, Allen RH, Selhub J, Rosenberg IH Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000,20:1704-1706.
51. Jakubowski H Pathophysiological consequences of homocysteine excess.2006, *J Nutr* 136:1741S-1749S.
52. <http://www.karger.com/Article/Fulltext/110876>
53. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-79.
54. Andersson A, Brattstrom L, Israelsson B, Isaksson A, Hamfelt A, Hultberg B Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender, and menopausal status.1992, *Eur J Clin Invest* 22:79-87.
55. De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA, Blom HJ Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease.2002, *Pharmacol Rev* 54:599-618.
56. Ueland PM, Refsum H, Brattström L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In: Francis Jr RB Ed. *Atherosclerotic cardiovascular disease* 1992. Marcel Dekker, Inc. hemostasis, and endothelial function. New York, 183-236.
57. Ueland PM, Refsum H Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma levels in health, disease, and drug therapy.1989 *J Lab Clin Med* 114:473-501.
58. Hultberg B, Berglund M, Andersson A, Frank A Elevated plasma homocysteine in alcoholics.1993, *Alcohol Clin Exp Res* 17:687-689.
59. Cravo ML, Camilo ME Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: relations to folic acid and vitamins B(6) and B(12) status.2000 *Nutrition* 16:296-302.

60. Mann NJ, Li D, Sinclair AJ, Dudman NP, Guo XW, Elsworth GR, Wilson AK, Kelly FD The effect of diet on plasma homocysteine concentrations in healthy male subjects.1999 *Eur J Clin Nutr* 53:895-899.
61. De Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, Kromhout D Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 y.2001, *Am J Clin Nutr* 73:1027- 1033.
62. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort.2001, *Am J Clin Nutr* 73:613-621.
63. Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, Zhang Y, Bjorke-Monsen AL, Schneede J Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. 2000, *Clin Chem* 46:1065-1071.
64. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry.1988, *J Clin Invest* 81:466-474.
65. Namour F, Helfer AC, Quadros EV, Alberto JM, Bibi HM, Orning L, Rosenblatt DS, Jean-Louis G Transcobalamin deficiency due to activation of an intra exonic cryptic splice site.2003, *Br J Haematol* 123:915-920.
66. Chanarin I, Deacon R, Lumb M, Perry J. Cobalamin-folate interaction. *Blood Rev* 1990;3: 211-215
67. Namour F, Olivier J, Abdelmouttaleb I, Adjalla C, Debard R, Salvat C, Gueant J Transcobalamin codon 259 polymorphism in HT-29 and Caco-2 cells and in Caucasians: relation to transcobalamin and homocysteine concentration in blood.2001, *Blood* 97:1092-1098.
68. Bottiglieri T. homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005 ; 29 : 1103-1112.
69. Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells.1993, *Arterioscler Thromb* 13:1327-1333.
70. Rodgers GM, Kane WH Activation of endogenous factor V by a homocysteine-induced vascular endothelial cell activator.1986, *J Clin Invest* 77:1909-1916.
71. Lentz SR. Homocysteine and cardiovascular physiology In *Homocysteine in Health and Disease* Carmel R, Jacobsen DW. Eds 2001 Cambridge, UK: Cambridge University Press

72. Najib S, Sanchez-Margalet V Homocysteine thiolactone inhibits insulin-stimulated DNA and protein synthesis: possible role of mitogen-activated protein kinase (MAPK), glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) and p70 S6K phosphorylation.2005, *J Mol Endocrinol* 34:119-126.
73. Morgan MW Vision through my aging eyes.1988, *J Am Optom Assoc* 59:278-280.
74. Tsukamoto H, Lu SC Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury.2001, *FASEB J* 15:1335-1349.
75. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, Steegers-Theunissen RP, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1993;60(5):820-5.
76. Vanaerts LA, Blom HJ, Deabreu RA, Trijbels FJ, Eskes TK, Copius Peereboom-Stegeman JH, Noordhoek J Prevention of neural tube defects by and toxicity of L-homocysteine in cultured postimplantation rat embryos.1994, *Teratology* 50:348-360.
77. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia.1995, *Am J Obstet Gynecol* 173:1042-1048.
78. Leeda M, Riyazi N, de Vries JI, Jakobs C, van Geijn HP, Dekker GA Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. 1998, *Am J Obstet Gynecol* 179:135-139.
79. Burke G, Robinson K, Refsum H, Stuart B, Drumm J, Graham I Intrauterine growth retardation, perinatal death, and maternal homocysteine levels.1992, *N Engl J Med* 326:69-70.
80. De Vries JIP, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BME, van Geijn HP. Hyperhomocysteinemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:1248-54
81. Sibai BM Thrombophilias and adverse outcomes of pregnancy--what should a clinician do? *N Engl J Med* 1999, 340:50-52.
82. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ Vitamin deficiencies and neural tube defects.1976, *Arch Dis Child* 51:944-950.
83. Hasegawa T, Ukai W, Jo DG, Xu X, Mattson MP, Nakagawa M, Araki W, Saito T, Yamada T, Ho PI, Ashline D, Dhitavat S, Ortiz D, Collins SC, Shea TB,

- Rogers E. Folate deprivation induces neurodegeneration: roles of oxidative stress and increased homocysteine. *Neurobiol Dis.* 2003;14(1):32-42
84. Yasui K, Kowa H, Nakaso K, Takeshima T, Nakashima K Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD.2000, *Neurology* 55:437-440.
 85. Blandini F, Fancellu R, Martignoni E, Mangiagalli A, Pacchetti C, Samuele A, Nappi G Plasma homocysteine and l-dopa metabolism in patients with Parkinson disease.2001, *Clin Chem* 47:1102-1104.
 86. Heider I, Lehmsiek V, Lenk T, Muller T, Storch A Dopaminergic neurotoxicity of homocysteine and its derivatives in primary mesencephalic cultures.2004, *J Neural Transm Suppl*:1-13.
 87. Liu XX, Wilson K, Charlton CG Effects of L-dopa treatment on methylation in mouse brain: implications for the side effects of L-dopa.2000, *Life Sci* 66:2277-2288.
 88. Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, Kruman, II, Cadet JL, Mattson MP Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease.2002, *J Neurochem* 80:101-110.
 89. Muller T, Renger K, Kuhn W Levodopa-associated increase of homocysteine levels and sural axonal neurodegeneration.2004, *Arch Neurol* 61:657-660.
 90. Brattstrom L, Lindgren A, Israelsson B, Andersson A, Hultberg B. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994;236:633-41.
 91. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ, Delport R, Potgieter HC. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr* 1994;124:1927-33.
 92. American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. American Psychiatric Association; 1994.
 93. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 1992.
 94. Newman SC, Sheldon CT, Bland RC. Prevalence of depression in an elderly community sample: a comparison of GMS-AGECAT and DSM-IV diagnostic criteria. *Psychol Med.* 1998;28:1339-1345.

95. Watson LC, Lewis CL, Kistler CE, Amick HR, Boustani M. Can we trust depression screening instruments in healthy 'old-old' adults? *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004;19:278- 285.
96. Amore M, Tagariello P, Laterza C, Savoia EM. Beyond nosography of depression in elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2007;44 Suppl 1:13-22.
97. Hazif-Thomas C, Thomas P. Dépression de la personne âgée: des tableaux cliniques souvent atypiques *Geriatric depression: atypical clinical symptoms commonplace*. *La revue de gériatrie*. 1998;23:335- 343.
98. Wittchen HU. Reliability and validity studies of the WHO--Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. *J Psychiatr Res*. 1994;28:57-84.
99. American Psychiatric Association. Decision Tree for Depressed Mood . website . 2011. 15-8-2010.
100. Petitnicolas. C Un français sur cinq touché par la dépression. Oct 2007: 2. [www.france-depression](http://www.france-depression.org) .org, consulté en novembre 2008
101. Marquet .S Prévalence et reconnaissance de la dépression en médecine générale. UNAFORMEC. Janvier 2000; N°170 : 1
102. Sekera. E, Archinard. M, Stalder. H L'état dépressif. *Primary care* 2004; 4: N°14:282-6
103. Harriet. L, Christopher. J, Patterson. C Dépistage de la dépression en contexte de soins primaires. *Le médecin de Québec*, vol 40, N°3, mars 2005: 95-100
104. Chifaa. N Au bout du rouleau : Maroc Hebdo International, juillet 2005 ; N°611:27
105. Thomas. P, Peix. R, Hazif. T Corps et dépression. *La revue francophone de gériatrie et de gérontologie*. Octobre 2007.tome XIV ; N°138 :385-91
106. Marie-christine. H *Psychiatrie : syndrome dépressif*: Paris. Doin, 2000:15-24
107. Beekman. A, Penninx. B, Deeg.D Depression in survivor of stroke: a community-based study of prevalence, risk factors and consequences. *Sos Psychiatr Epid* 1998; 33(10):463-70
108. Perrin .A, Dieguez.S, Schlupe.M Epilepsie, accidents vasculaires cérébraux, parkinsonisme, et sclérose en plaque: comportement et humeur.*Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2002 ;153 :392-402
109. Levy.P, SOUSSAN *Psychiatrie : état dépressif*: Paris. ESTEM Med-line, 2002:95-125
110. Bergeret. J, Becache. A, Boulanger.J, Chartier. J, Dubor. P *Psychologie pathologique : mélancolie*: Paris. Masson, 1998.7ème édition : 14-26

111. Waraich P, Goldner EM, Somers JM, Hsu L. Prevalence and incidence studies of mood disorders: A systematic review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne de Psychiatrie*. 2004;49:124-138.
112. Kessler, R. C. and Üstün, T. B. *The WHO World Mental Health Surveys*. 2008. New York, Cambridge University Press.
113. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-3105.
114. Baumeister H, Harter M. Prevalence of mental disorders based on general population surveys. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007;42:537-546.
115. Alonso J, Lepine JP. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 2:3-9.
116. Kessler RC, Berglund P, Chiu WT et al. The National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): Cornerstone in Improving Mental Health and Mental Health care in the United States. In: Cambridge University Press, ed. *The WHO World Mental Health Surveys*. 2008:165-209.
117. Lieb R, Isensee B, Hofler M, Wittchen HU. Parental depression and depression in offspring: evidence for familial characteristics and subtypes? *J Psychiatr Res*. 2002;36:237-246.
118. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1552-1562.
119. Mazure CM, Maciejewski PK, Jacobs SC, Bruce ML. Stressful life events interacting with cognitive/personality styles to predict late-onset major depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2002; 10: 297-304.
120. Blazer DG. Depression and social support in late life: a clear but not obvious relationship. *Aging Ment Health*, 2005; 9(6): 497-499
121. Arean PA, Reynolds CE. The impact of psychosocial factors on late-life depression. *Biol Psychiatry*, 2005; 58: 277-282.
122. Clément JP. Personnalité, cognition et résilience. In: *La résilience de la personne âgée, un concept novateur pour prendre en soin la dépendance et la maladie d'Alzheimer*. M Delage & A Lejeune eds. Solal, Marseille, 2009: 63-72.
123. Braam AW, Prince MJ, Beekman AT, et al. Physical health and depressive symptoms in older Europeans. Results from EURODEP. *Br J Psychiatry*, 2005; 187: 35-42.

124. Morley JE, Kraenzle D. Causes of weight loss in a community nursing home. *J Am Geriatr Soc.* 1994; 42(6): 583-585.
125. Horowitz A, Reinhardt JP, Boerner K. The effect of rehabilitation on depression among visually disabled older adults. *Aging Ment Health,* 2005; 9(6): 563-570.
126. BUNNEY JR WE, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions: a review. *Archives of General Psychiatry.* 1965;13:483.
127. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry.* 1965;122:509.
128. Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *The British Journal of Psychiatry.* 1967;113:1237.
129. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin Function and the Mechanism of Antidepressant Action - Reversal of Antidepressant-Induced Remission by Rapid Depletion of Plasma Tryptophan. *Archives of General Psychiatry.* 1990;47:411-418.
130. Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry.* 1998;59:11-14.
131. <http://schwann.free.fr/depressionL3S6l.htm>
132. Veith RC, Lewis N, Linares OA et al. Sympathetic Nervous-System Activity in Major Depression - Basal and Desipramine-Induced Alterations in Plasma Norepinephrine Kinetics. *Archives of General Psychiatry.* 1994;51:411-422.
133. Wong ML, Kling MA, Munson PJ et al. Pronounced and sustained central hypernoradrenergic function in major depression with melancholic features: relation to hypercortisolism and corticotropin-releasing hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2000;97:325.
134. Spiess J, Rivier J, Rivier C, Vale W. Primary structure of corticotropin-releasing factor from ovine hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1981;78:6517.
135. Nemeroff CB, Widerlov E, Bissette G et al. Elevated Concentrations of Csf Corticotropin-Releasing Factor-Like Immunoreactivity in Depressed-Patients. *Science.* 1984;226:1342-1344.
136. Whybrow PC, Prange AJ. A Hypothesis of Thyroid-Catecholamine-Receptor Interaction – Its Relevance to Affective-Illness. *Archives of General Psychiatry.* 1981;38:106-113.
137. Gold PW, Chrousos GP. The endocrinology of melancholic and atypical depression: Relation to neurocircuitry and somatic consequences. *Proceedings of the Association of American Physicians.* 1999;111:22-34.

138. Licinio J, Wong ML, Gold PW. Localization of Interleukin-1 Receptor Antagonist Messenger-Rna in Rat-Brain. *Endocrinology*. 1991;129:562-564.
139. Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. *Trends in neurosciences*. 1995;18:130-136.
140. De Berardis D, Conti CMV, Serroni N et al. The Effect of Newer Serotonin-Noradrenalin Antidepressants on Cytokine Production: A Review of the Current Literature. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2010;23:417-422.
141. Kupfer DJ, Shaw DH, Ulrich R, Coble PA, Spiker DG. Application of Automated Rem Analysis in Depression. *Archives of General Psychiatry*. 1982;39:569-573.
142. Gerner RH, Post RM, Gillin C, Bunney WE. Biological and behavioral effects of one night's sleep deprivation in depressed patients and normals. *Journal of Psychiatric Research*. 1979;15:21-40.
143. Bode L, Dietrich DE, Ludwig H. Depression and Borna disease virus (BDV). *European Psychiatry*. 2002;17:32S.
144. Bode L, Ludwig H. Borna disease virus infection, a human mental-health risk. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003;16:534-+.
145. Karasu TB, American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. American Psychiatric Assoc.; 2000.
146. Baldwin RC, Anderson D, Black S et al. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:829-838.
147. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*. 2008;22:343.
148. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*. 2003;53:649-659.
149. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1991;52(Suppl):28-34.
150. National Guideline Clearinghouse, NGC. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).
151. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006.

152. National Guideline Clearinghouse, NGC. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, third edition. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).
153. Montejo AL, Gilaberte I, Fombellida C, Hylan TR, Sacristan JA. Pattern of new antidepressant's use in a clinical practice setting. *Actas Luso-Espanolas de Neurologia Psiquiatria y Ciencias Afines*. 1998;26:75-81.
154. Bambauer KZ, Soumerai SB, Adams AS, Zhang F, Ross-Degnan D. Provider and patient characteristics associated with antidepressant nonadherence: The impact of provider specialty. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68:867-873.
155. Mulsant BH, Houck PR, Gildengers AG et al. What is the optimal duration of a short-term antidepressant trial when treating geriatric depression? *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:113-120.
156. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:118-127.
157. Shelton RC. St John's wort (*Hypericum perforatum*) in major depression. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 5:23-27.
158. Areal PA, Cook BL. Psychotherapy and combined psychotherapy/pharmacotherapy for late life depression. *Biological Psychiatry*. 2002;52:293-303.
159. Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:1130-1138.
160. Carney S, Cowen P, Geddes J et al. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361:799-808.
161. Noel PH, Williams Jr JW, Unutzer J et al. Depression and Comorbid Illness in Elderly Primary Care Patients: Impact on Multiple Domains of Health Status and Well-being. *Annals of Family Medicine*. 2004;2:555.
162. Nabi H, Kivimaki M, Suominen S, Koskenvuo M, Singh-Manoux A, Vahtera J. Does depression predict coronary heart disease and cerebrovascular disease equally well? The Health and Social Support Prospective Cohort Study. *International Journal of Epidemiology*. 2010.
163. Jonas BS, Mussolino ME. Symptoms of depression as a prospective risk factor for stroke. *Psychosomatic Medicine*. 2000;62:463-471.

164. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007;22:613-626.
165. Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, Marten H, Stehouwer C, Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2007;22:613-626.
166. Smith PJ, Blumenthal JA, Babyak MA et al. Intima-media thickness and age of first depressive episode. *Biological Psychology*. 2008.
167. Ustun TB, yuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British Journal of Psychiatry*. 2004;184:386-392.
168. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
169. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *The Lancet*. 2007;370:851-858.
170. Greenberg PE, Birnbaum HG, Kessler RC, Morgan M, Stang P. Impact of illness and its treatment on workplace costs: regulatory and measurement issues. *J Occup Environ Med*. 2001;43:56-63.
171. Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1465-1475.
172. Mattson MP, Shea TB. Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. 2003, *Trends Neurosci* 26:137-146.
173. Tolmunen T, Hintikka J, Ruusunen A, et al. Dietary folate and the risk of depression in Finnish middle-aged men. A prospective follow-up study. *Psychother Psychosom* 2004, 73:334-339.
174. Wolfersdorf M, Keller F, Maier V, Froscher W, Kaschka WP. Red-cell and serum folate levels in depressed inpatients who commit violent suicide: a comparison with control groups. 1995, *Pharmacopsychiatry* 28:77-79.
175. Young SN. The use of diet and dietary components in the study of factors controlling affect in humans: a review. 1993, *J Psychiatry Neurosci* 18:235-244.
176. Taylor MJ, Carney SM, Goodwin GM, Geddes JR. Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2004, *J Psychopharmacol* 18:251- 256.

177. Botez MI, Young SN, Bachevalier J, Gauthier S. Effect of folic acid and vitamin B12 deficiencies on 5-hydroxyindoleacetic acid in human cerebrospinal fluid.1982, *Ann Neurol* 12:479-484.
178. Bottiglieri T, Hyland K, Laundry M, et al. Folate deficiency, bioppterin and monoamine metabolism in depression.1992, *Psychol Med* 22:871-876.
179. Surtees R, Heales S, Bowron A. Association of cerebrospinal fluid deficiency of 5- methyltetrahydrofolate, but not -adenosylmethionine, with reduced concentrations of the acid metabolites of 5-hydroxytryptamine and dopamine.1994, *Clin Sci (Lond)* 86:697-702.
180. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial.2000, *J Affect Disord* 60:121-130.
181. Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. 1997, *Am J Psychiatry* 154:426-428.
182. Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GE, Bottonari K, Nierenberg AA, Fava M. Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression.2002, *Ann Clin Psychiatry* 14:33- 38.
183. Levitt AJ, Joffe RT. Folate, B12, and life course of depressive illness.1989, *Biol Psychiatry* 25:867-872.
184. Alpert M, Silva RR, Pouget ER. Prediction of treatment response in geriatric depression from baseline folate level: interaction with an SSRI or a tricyclic antidepressant.2003, *J Clin Psychopharmacol* 23:309-313.
185. Ramos MI, Allen LH, Haan MN, Green R, Miller JW. Plasma folate concentrations are associated with depressive symptoms in elderly Latina women despite folic acid fortification.2004, *Am J Clin Nutr* 80:1024-1028.
186. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, et al. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy.2004a, *J Clin Psychiatry* 65:1096-1098.
187. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, et al. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine- resistant-depression.2004b, *J Clin Psychiatry* 65:1090-1095.
188. Hvas AM, Juul S, Bech P, Nexø E. Vitamin B6 level is associated with symptoms of depression.2004a, *Psychother Psychosom* 73:340-343.

189. Williams AL, Cotter A, Sabina A, Girard C, Goodman J, Katz DL. The role for vitamin B-6 as treatment for depression:a systematic review.2005, *Fam Pract* 22:532-537.
190. Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen A, Viinamaki H. High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder.2003, *BMC Psychiatry* 3:17.
191. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MM. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study.2002, *Am J Psychiatry* 159:2099-2101.
192. Wolters M, Strohle A, Hahn A. Age-associated changes in the metabolism of vitamin B(12) and folic acid: prevalence, aetiopathogenesis and pathophysiological consequences].2004, *Z Gerontol Geriatr* 37:109-135.
193. Wolfersdorf M, Konig F. Serum folic acid and vitamin B12 in depressed inpatients. A study of serum folic acid with radioimmunoassay in 121 depressed inpatients].1995, *Psychiatr Prax* 22:162- 164.
194. Bell IR, Edman JS, Morrow FD, et al. B complex vitamin patterns in geriatric and young adult inpatients with major depression.1991, *J Am Geriatr Soc* 39:252-257.
195. Bell IR, Edman JS, Morrow FD, et al. Brief communication. Vitamin B1, B2, and B6 augmentation of tricyclic antidepressant treatment in geriatric depression with cognitive dysfunction.1992, *J Am Coll Nutr* 11:159-163.
196. Gultepe M, Ozcan O, Avsar K, Cetin M, Ozdemir AS, Gok M. Urine methylmalonic acid measurements for the assessment of cobalamin deficiency related to neuropsychiatric disorders.2003, *Clin Biochem* 36:275-282.
197. Hvas AM, Juul S, Lauritzen L, Nexø E, Ellegaard J. No effect of vitamin B-12 treatment on cognitive function and depression: a randomized placebo controlled study.2004b *J Affect Disord* 81:269-273.
198. Alpert JE, Papakostas G, Mischoulon D, et al. S-adenosyl- L-methionine (SAMe) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open trial following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine.2004, *J Clin Psychopharmacol* 24:661-664.
199. Wolters M et al, Age-associated changes in the metabolism of vitamin B(12) and folic acid: prevalence, aetiopathogenesis and pathophysiological consequences. *Z Gerontol Geriatr* 2004 ; 37 : 109–135.
200. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta- analysis. *BMJ* 2002 ; 325 : 1202.

201. Bots ML et al: Homocysteine and shortterm risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999 ; 59 : 38–44.
202. Kittner SJ et al, Homocystéine and risk of cerebral infarction in a biracial population: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 1999 ; 30 : 1554–1560.
203. Folstein M. The homocystéine hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 861-867. Review. Erratum in: *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 1123.
204. Fujikawa T et al, Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 1993 ; 24 : 1631– 1634.
205. Larson SL et al : Depressive disorder, dysthymia, and risk of stroke : thirteen-year follow-up from the Baltimore epidemiologic catchment area study. *Stroke* 2001 ; 32 : 1979–1983.
206. Lipton SA et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-d-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 5923–5928.
207. Bottiglieri T. homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005 ; 29 : 1103-1112.
208. Tang HZ: [The changes of monoamine metabolites in CSF of patients with cerebral stroke]. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi* 1991; 24:130–132, 186
209. Bryer JB, Starkstein SE, Votypka V, Parikh RM, Price TR, Robinson RG: Reduction of CSF monoamine metabolites in poststroke depression: a preliminary report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4:440–442
210. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH: Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:228–232
211. Bressa GM: S-adenosyl-l-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 154:7–14
212. Bottiglieri T, Hyland K: S-adenosylmethionine levels in psychiatric and neurological disorders: a review. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 154:19–26
213. Bell KM, Plon L, Bunney WE Jr, Potkin SG: S-adenosylmethionine treatment of depression: a controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1110–1114
214. Taylor MJ, Carney SM, Goodwin GM, Geddes JR: Folate for depressive disorders: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol* 2004; 18:251– 256

- 215.** Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T: Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:426–428
- 216.** Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Ryan JL, Nierenberg AA, Bottiglieri T, Rosenbaum JF, Alpert JE, Fava M: Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1090–1095
- 217.** Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Green CH, Nierenberg AA, Bottiglieri T, Rosenbaum JF, Alpert JE, Fava M: Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, part 2: predictors of relapse during the continuation phase of pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1096–1098
- 218.** Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundry M, Chanarin I, Reynolds EH: Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990; 336: 392–395
- 219.** Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, Thomas CA, Feldman RG, Wolf PA: Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. *Neurology* 2003; 60:1125– 1129
- 220.** Zhu BT: Catechol-O-methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: importance in pathophysiology and pathogenesis. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 321–349
- 221.** Kennedy BP, Bottiglieri T, Arning E, Ziegler MG, Hansen LA, Masliah E: Elevated S-adenosylhomocysteine in Alzheimer brain: influence on methyltransferases and cognitive function. *J Neural Transm* 2004; 111:547–567
- 222.** Schimke RN, McKusick VA, Huang T, Pollack AD: Homocystinuria: studies of 20 families with 38 affected members. *JAMA* 1965; 193:711–719
- 223.** Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, Andria G, Boers GH, Bromberg IL, Cerone R, et al: The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37:1–31
- 224.** Abbott MH, Folstein SE, Abbey H, Pyeritz RE: Psychiatric manifestations of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency: prevalence, natural history, and relationship to neurologic impairment and vitamin B6-responsiveness. *Am J Med Genet* 1987; 26:959–969

- 225.** Markus HS, Ali N, Swaminathan R, Sankaralingam A, Molloy J, Powell J: A common polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28:1739–1743
- 226.** Kim RJ, Becker RC: Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003; 146: 948–957
- 227.** Choi BO, Kim NK, Kim SH, Kang MS, Lee S, Ahn JY, Kim OJ, Kim S, Oh D: Homozygous C677T mutation in the MTHFR gene as an independent risk factor for multiple small-artery occlusions. *Thromb Res* 2003; 111:39–44
- 228.** Ucar F, Sonmez M, Ovali E, Ozmenoglu M, Karti SS, Yilmaz M, Pakdemir A: MTHFR C677T polymorphism and its relation to ischemic stroke in the Black Sea Turkish population. *Am J Hematol* 2004; 76:40–43
- 229.** Szolnoki Z, Somogyvari F, Kondacs A, Szabo M, Fodor L, Bene J, Meleg B: Evaluation of the modifying effects of unfavourable genotypes on classical clinical risk factors for ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1615–1620
- 230.** Guaraldi, G.P., Fava, M., Mazzi, F., la Greca, P. An open trial of methyltetrahydrofolate in elderly depressed patients.1993, *Ann. Clin. Psychiatry* 5 (2), 101– 105.
- 231.** Coppen, A., Chaudhry, S., Swade, C. Folic acid enhances lithium prophylaxis. *J. Affect. Disord.*1986, 10 (1), 9– 13.
- 232.** Godfrey, P.S., Toone, B.K., Carney, M.W., Flynn, T.G., Bottiglieri, T., Laundry, M., Chanarin, I., Reynolds, E.H. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate.1990, *Lancet* 18;336 (8712), 392–395.
- 233.** Passeri, M., Cucinotta, D., Abate, G., Senin, U., Ventura, A., Stramba Badiale, M., Diana, R., La Greca, P., Le Grazie, C., 1993. Oral 5Methyltetrahydrofolic acid in senile organic mental disorders with depression: results of a double-blind multicenter study. *Aging (Milano)* 5 (1), 63–71.
- 234.** Badiale, M., Diana, R., La Greca, P., Le Grazie, C. Oral 5Methyltetrahydrofolic acid in senile organic mental disorders with depression: results of a double-blind multicenter study.1993, *Aging (Milano)* 5 (1), 63–71.
- 235.** Bressa, G.M., S-adenosyl-L-methionine (SAMe) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol. Scand., Suppl.* 1994 ; 154 : 7–14.
- 236.** A.F. Thachil.The evidence base of complementary and alternative therapies in depression. *Journal of Affective Disorders .J Affect Disord* 2007 ; 97 : 23-35.

- 237.** Kagan BL. Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1990 ; 147 : 591-595.
- 238.** Bell KM S-adenosylmethionine treatment of depression: a controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 1110-1114.
- 239.** Delle Chiaie R et al, Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L methionine 1,4- butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am J Clin Nutr* 2002 ; 76 : 1172S-1176S.
- 240.** Di Rocco A et al. S-Adenosyl-Methionine improves depression in patients with Parkinson's disease in an open- label clinical trial. *Mov Disord* 2000 ; 15 : 1225-1229.
- 241.** Dimopoulos N. Correlation of folate, vitamin B12 and homocysteine plasma levels with depression in an elderly Greek population *Clinical Biochemistry* 2007 ; 40 : 604- 608.
- 242.** Gilbody S. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J Epidemiol Community Health* 2007 ; 61 : 631-637.
- 243.** Lewis SJ et al. The thermolabile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006 ; 11 : 352–360.
- 244.** Bjelland, I., Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C->T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland Homocysteine Study *Arch Gen Psychiatry* 2003 ; 60 : 618– 626.
- 245.** Gaysina D. No association with the 5,10- methylenetetrahydrofolate reductase gene and major depressive disorder: Results of the depression case control (DeCC) study and a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 ;

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

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

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس - السويسي-
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم : 89

سنة: 2013

الهيپير هو موسيتينيما والإكتئاب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: منير شراك

المزداد في 20 غشت 1988 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الاكتئاب-الهوموسستيين-حمض الفوليك-فيتامين ب6-فيتامين ب12.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد زكرياء بشرا

أستاذ الطب النفسي

مشرف

السيدة : سعيدة طلال

أستاذة الكيمياء الحيوية

السيدة : سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الاحياء الدقيقة

السيدة: نزهة المسعودي

أستاذة في علم الدم البيولوجي

أعضاء