

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

ANNEE: 2015

THESE N°: 47

DEFICIT EN VITAMINE D
ET TROUBLES DEPRESSIFS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Fatima Zohra GHERIB
Née le 16 Novembre 1990 à Tanger

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Vitamine D – 25-Hydroxy-Vitamine D – Hypovitaminose D –
Dépression.

JURY

Mr. M. Z. BICHRA Professeur de Psychiatrie		PRESIDENT
Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie		RAPPORTEUR
Mme. S. EL HAMZAOU Professeur de Microbiologie	}	JUGES
Mme. N. MESSAOUDI Professeur d'Hématologie Biologique		
Mme. M. SABIR Professeur de Psychiatrie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENS Aid Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

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. YAHYA OUI Mohamed

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

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
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. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUDAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
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

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie

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. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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

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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 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*

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 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
 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. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 Pr. MOUGHIL Said

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

Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
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. 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. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
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 Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
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*

Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie

Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

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. ARKHA Yassir
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*

Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique

Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamy
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*

Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

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

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie

Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces



A ma très chère mère,

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.





A mon très cher et adorable père,

Quoi que je puisse dire, je ne saurai exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne, pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.

C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers tes critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi en étant la fille que tu as voulu que je sois.

Saches que je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois.

Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle.

Qu'ALLAH tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie, pour que tu demeures le flambeau

Illuminant mon chemin.





A mes frères, Zoheir et Mehdi

*En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse
et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine
de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant,
vous protège et vous garde.*

A mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses

A mes chers cousins cousines,

*Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur,
le respect et l'estime que je vous dois.*

A toute ma famille,

*Que ce travail soit le témoignage de mon respect
avec mes souhaits
de bonheur pour vous tous. Que dieu vous procure
santé, bonheur et succès.*





A ma meilleure amie, SIHAME KHNIZROU

*En souvenirs des merveilleux moments de joie mais
aussi d'amertume que nous avons partagés.*

*Je te remercie pour ton amitié chère à mon cœur, et je te souhaite
tout le bonheur du monde.*

*Toute mon affection pour ton adorable famille,
que je remercie beaucoup.*

*Puisses-tu retrouver dans mon travail l'expression
de mon adoration, mon estime et mon profond attachement.*

Je prie dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.





A ma chère amie, GHITA ZAHLAN

A la sœur que je n'ai jamais eue

Je te dédie cette thèse en guise de remerciement

pour tous les bons moments passés ensemble

Tu as fait preuve d'une vraie amitié et d'un amour sincère.

Qu'ALLAH préserve notre amitié pour qu'elle ne se dénoue jamais.

A toutes mes très chères Amies : Chaymae DAGHMOUMI,

Sanae LANJRI, Maha EL HAMIOUI et Soumia KHNIZROU.

Du Début à la fin vous avez été présents.

Je vous dédie ce travail en hommage à tous les moments agréables,

inoubliables que nous avons vécu ensemble.

Voici le reflet de l'amitié et de la bonne entente

Que le tout puissant, notre Dieu, vous comble de joie,

de longévité et de santé

Avec tout mon amour, je vous souhaite

un brillant avenir





*À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ
À L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL À TOUS
CEUX QUE J'AI OMIS DE CITER.*





Remerciements



A notre maître et président de thèse

Monsieur le Le Professeur BICHA Mohamed Zakaria

Professeur de Psychiatrie

*Nous sommes très honorés de vous avoir comme
président du jury de notre thèse.*

*Votre accueil, votre gentillesse et votre assistance
m'ont beaucoup touché.*

*Veillez, monsieur le professeur, trouver dans ce travail
l'expression de notre sincère considération
et de notre profond respect.*





*A notre maître et Rapporteur de thèse
Madame Le Professeur TELLAL Saida
Professeur de Biochimie*

*C'est un immense honneur pour moi d'avoir pu travailler
à vos côtés et bénéficier de votre expérience.*

*Votre accueil, votre sympathie et votre disponibilité malgré vos
multiples charges professionnelles m'ont profondément touché.*

*Veillez accepter Madame, l'expression de ma profonde reconnaissance
et ma grande estime.*





A notre maître et juge de thèse

Madame Le Professeur EL HAMZAOUI Sakina

Professeur de Microbiologie

*Je tiens à vous exprimer ici mes sincères remerciements pour l'honneur
que vous me faites en acceptant de juger ce modeste travail ;
La richesse de votre savoir, votre esprit de synthèse et votre ardeur
ont toujours suscité l'admiration de vos étudiants ; Veuillez trouver,
dans ce travail, le témoignage de ma haute considération
et de mon profond respect.*





A notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur Nezha MESSAOUDI

Professeur d'hématologie biologique

*Je vous remercie pour votre patience, amabilité,
gentillesse et votre compréhension.*

*En témoignage de mon admiration pour vos qualités
humaines et professionnelles*

*Veillez trouvez dans ce travail, l'expression de ma haute
considération et de mon profond respect.*





A notre maître et juge de thèse

Madame le Professeur SABIR MARIA

Professeur de Psychiatrie

*Nous vous sommes très reconnaissants du grand honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien
voulu porter à ce travail.*

*Veillez accepter, Madame, l'expression de ma grande
admiration et mes sincères respects.*



LISTE DES ABREVIATIONS

1,25(OH)D	: 1, 25-hydroxyvitamine D
5-HT	: 5-hydroxytryptamine
25 (OH)D	: 25-hydroxyvitamine D
25OHD2	: 25 hydroxy-ergocalciférol
25OHD3	: 25 hydroxy-cholécalciférol
ACTH	: Adrénocorticotrophine
AIT	: Accident Ischémique Transitoire
AOMI	: Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
APA	: American Psychiatric Association
ATC	: Antidépresseurs Tricycliques
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
BDNF	: Brain-Derived Neurotrophic Factor
CaBP	: Calcium Binding Protein
CIM	: Classification Internationale des Maladies
CRH	: Corticotropin-Releasing Hormone
CYP24	: Cytochrome P450, 24-hydroxylase
DASS-21	: Depression Anxiety Stress Scales -21
DBP ou VDBP	: Vitamin D Binding Protein
DFG	: Débit de Filtration Glomérulaire
DMLA	: Dégénérescence Maculaire Liée à l'âge
DSM	: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECT	: Electroconvulsivothérapie
EDC	: Episode Dépressif Caractérisé
EDM	: Episode Dépressif Majeur
ERp57	: Endoplasmic Reticulum p57
ESEMeD	: European Study of the Epidemiology of Mental Disorders
GRIO	: Groupe de Recherche et d'information sur les Ostéoporoses
GRP58	: Glucose Regulated Protein 58
HAS	: Haute Autorité de Santé

HPLC ou CLHP	: High Performance Liquid Chromatography (Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance)
IM	: Injection Intramusculaire
IMAO	: Inhibiteurs de Monoamine Oxydase
iNOS	: Inductible Nitric Oxide Synthase
IV	: Intraveineuse
MAP kinases	: Mitogen Activated Protein kinases
MARRS	: Membrane-Associated Rapid Response Steroid
MOA	: Monoamine Oxydase A
NHANES	: National Health And Nutrition Examination Survey
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OR	: Odd Ratio
p	: probabilité
PAL	: Phosphatase Alcaline
p75NTR	: p75 Neurotrophin Receptor
PTH	: Parathormone ou Hormone Parathyroïdienne
RCP	: Résumé des Caractéristiques du Produit
Rho A	: Ras Homolog gene Family Member A
RXR	: Retinoid X Receptor
SUVIMAX	: Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants
TAS	: Trouble Affectif Saisonnier
TCC	: Thérapie Cognitivo-Comportementale
TNF α	: Tumor Necrosis Factor α
UI	: Unité International
UNCAM	: Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
UVB	: Rayonnement ultraviolet de type B
VDR	: Vitamin D Receptor
VDRE	: Vitamin D Response Element



*Liste des tableaux
et figures*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Noyau cyclopentanophénanthrénique [20].	9
Figure 2 : Structure chimique de la vitamine D2 (ergocalciférol) et de la vitamine D3 (cholécalfiférol) [23].	10
Figure 3 : Sources de vitamine D [29].	12
Figure 4 : Synthèse endogène de la vitamine D [31].	13
Figure 5 : Résumé du métabolisme de la vitamine D [43].	19
Figure 6 : Mécanismes de rétrocontrôle de la vitamine D [43].	22
Figure 7 : Hypovitaminose D causes et conséquences [95].	42
Figure 8 : Système de transmission monoaminique au niveau synaptique [67].	61
Figure 9 : Schéma de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe du stress).	64
Figure 10 : Les symptômes de la dépression [150].	70
Figure 11 : Chronologie de la découverte des principaux traitements antidépresseurs, leur mécanisme d'action et leurs inconvénients [165].	87
Figure 12 : Les différentes phases du traitement de la dépression [169].	90
Figure 13 : Cibles identifiées de la vitamine D dans le cerveau [176].	103

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Propriétés physico-chimiques des vitamines D2 et D3	11
Tableau II : La Classification de Fitzpatrick [36].....	15
Tableau III : Aliments contenant naturellement de la vitamine D [37].....	16
Tableau IV : Besoins moyens estimés en vitamine D [39].....	17
Tableau V : Quelques présentations de la vitamine D3	44
Tableau VI : Exemples de présentations de calcium combiné ou non à la vitamine D.	45
Tableau VII : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) en population générale en France à partir des Baromètre santé 2005 et 2010 [120].....	55
Tableau VIII : Quelques antidépresseurs utilisés couramment en médecine de premier recours [160].	94



Table des matières

INTRODUCTION	1
PARTIE I : DONNEES GENERALES SUR LA VITAMINE D	4
A) LA VITAMINE D :	6
I) Définition :	6
II) Historique :	7
III) Structure et propriétés chimiques :	9
1- Structure chimique :	9
2- Propriétés physico-chimiques :	10
IV) Origines et besoins :	12
1-origine :	12
1-1 Origine endogène (cutanée) :	12
1-2 Origine exogène (alimentaire) :	15
2-Besoin :	17
V) Métabolisme :	18
VI) Stockage :	20
VII) Mécanismes de régulation:	20
VIII) Mécanisme d'action :	23
IX) Rôles de la vitamine D :	25
1-Effet sur le métabolisme osseux :	25
2- Effet extra osseux de la vitamine D :	25
a) Fonction musculaire et chutes :	25
b) Cancers :	26
c) Risque cardiovasculaire :	26
d) Système immunitaire:	26
e) Diabète de type 1 :	27
f) Autres effets :	27
X) Dosage de la vitamine D :	28
1-Phase pré analytique :	29
2-Phase analytique (Techniques de dosage) :	29

3- Les formes à doser :	32
4- Le remboursement du dosage de la vitamine D :	33
B) L'HYPOVITAMINOSE D :	36
I) Définition :	36
II) Prévalence:	36
III) Liens entre vitamine D, PTH et CALCIUM :	38
IV) Les autres marqueurs biologiques :	38
V) Les complications de la carence en vitamine D :	40
VI) Etiologies de l'hypovitaminose D :	41
VII) Traitement de l'hypovitaminose D :	43
1-Traitement d'attaque:	43
2- Traitement d'entretien:	44
3- Traitement non pharmacologique :	45
C) L'HYPERVITAMINOSE D :	47
I) Les symptômes d'intoxication à la vitamine D :	47
II) Causes de l'hypervitaminose D :	49
III) Traitement de l'hypervitaminose D :	49
PARTIE II : LES TROUBLES DEPRESSIFS	50
LA DEPRESSION :	51
I) Introduction :	51
II) Définition :	52
III) Historique :	53
IV) Epidémiologie :	54
V) Les origines de la dépression :	56
1-Les facteurs biologiques :	57
2- Les facteurs psychologiques :	58
3- Les facteurs liés à l'environnement social ou familial	58
VI) Physiopathologie de la dépression :	59
1) Neurochimie :	59

1.1 Hypothèse de la déficience en monoamines :	59
1.2 Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) :	62
2) Hypothèse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (ou axe du stress) :	63
3) Dépression et inflammation :	65
4) Dépression et cerveau :	66
VII) Les symptômes de la dépression :	67
VIII) Les différentes formes de dépression :	71
IX) Diagnostic de la dépression :	75
1-Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé :	76
2 -Critères diagnostiques du trouble dépressif persistant :	78
3 -Critères diagnostiques du trouble dysphorique prémenstruel :	79
4 - Critères du trouble disruptif avec dysrégulation de l'humeur :	80
X) Les facteurs de risque :	81
XI) Prévention de la dépression :	82
XII) Traitements de la dépression:	83
1- La psychothérapie:	83
2- Les médicaments antidépresseurs :	86
3- Traitement par électroconvulsothérapie :	96
4- Autres traitements contre la dépression :	96
XIII) Les conseils à donner aux proches d'une personne dépressive :	98
PARTIE III : L'ASSOCIATION HYPOVITAMINOSE D ET DEPRESSION	100
I. LA VITAMINE D ET LE SYSTEME NERVEUX :	101
II. LE LIEN ENTRE LA DEPRESSION ET LA VITAMINE D :	104
CONCLUSION	110
RESUMES	
ANNEXES	
BIBLIOGRAPHIE	



La dépression est un trouble mental qui se caractérise, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), par une humeur triste, une perte d'intérêt ou de plaisir, un sentiment de culpabilité ou de dévalorisation de soi, un sommeil ou un appétit perturbé, une sensation de fatigue ou un manque de concentration. Il s'agit de l'un des troubles mentaux les plus répandus puisqu'il affecte environ 350 millions de personnes dans le monde et touche l'ensemble des catégories sociales [1].

A l'horizon 2020, la dépression sera la deuxième cause d'invalidité à travers le monde juste après les troubles cardiovasculaires. Au Maroc, 26,5% des citoyens couvent leur mal. Les femmes encore, en sont plus touchées que les hommes. Néanmoins, le taux général de prévalence de la dépression au Maroc reste plus élevé que chez ses voisins européens, en l'occurrence la France [2].

Outre sa prévalence élevée, la dépression constitue une préoccupation de santé publique car elle est associée à diverses pathologies [3,4] dont elle est susceptible d'aggraver la progression [5]. Indépendamment de cette comorbidité importante, elle affecte significativement la qualité de vie [6] et a un retentissement majeur sur les capacités physiques et relationnelles de l'individu, qui éprouve alors des difficultés à assumer ses rôles sociaux et professionnels [7].

Les connaissances sur la vitamine D ont beaucoup progressé ces dernières années. La vitamine D ne peut plus être considérée comme uniquement nécessaire à la prévention du rachitisme/ostéomalacie. Son rôle dans la prévention des fractures ostéoporotiques périphériques du sujet âgé est maintenant bien démontré (en association avec du calcium) et de très nombreuses données épidémiologiques et expérimentales sont en faveur d'un rôle dans la prévention de nombreuses affections (certains cancers et maladies auto-immunes, événements cardio-vasculaires et hypertension, sarcopénie du sujet âgé...). Même s'il est documenté que la vitamine D est importante pour notre santé physique, pas beaucoup de gens sont conscients du fait qu'une carence en vitamine D peut être liée à la dépression [8].

De plus en plus les recherches indiquent que la vitamine D est nécessaire au maintien d'une santé mentale optimale tout au long de la vie. En effet, des études récentes ont découvert un lien entre le taux de vitamine D et le développement précoce du cerveau, la dépression chez les enfants et les adultes et le déclin des fonctions cognitives chez les adultes plus âgés. Ce qu'elles ont trouvé démontre l'importance d'un taux de vitamine D adéquat pour maintenir la santé mentale, son développement et son fonctionnement [9].

Dans ce travail, nous nous sommes proposés comme objectif principal de dégager les nombreux éléments pouvant soutenir l'hypothèse du rôle de l'hypovitaminose D dans la dépression.

La première partie est consacrée à un rappel sur la vitamine D, la deuxième traitera les troubles dépressifs et la troisième met notamment le lien entre l'hypovitaminose D et la dépression à travers les données de la littérature.



PARTIE I
Données générales
sur la vitamine D

Les vitamines sont des substances qui n'apportent pas d'énergie mais qui sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Elles interviennent en faible concentration dans de nombreux processus vitaux.

Dans la plupart des cas, notre organisme est incapable de les synthétiser. Elles sont apportées par l'alimentation. Elles sont au nombre de treize et se répartissent en deux catégories :

- **Les vitamines liposolubles** qui sont absorbées en même temps que les graisses et stockées. Elles sont solubles dans les solvants organiques. Ce sont les vitamines A, D, E et K.
- **Les vitamines hydrosolubles** qui ne sont pas stockées de manière prolongée et qui sont excrétées dans les urines quand leur apport est excédentaire. Il s'agit des vitamines C, B1, B2, PP, B5, B6, B8, B9, B12 [10].

A) LA VITAMINE D :

I) Définition :

La vitamine D, encore appelée calciférol (qui signifie étymologiquement « celle qui porte le calcium »), est un terme s'appliquant à un ensemble de sécostéroïdes chimiquement distincts, numérotés de 1 à 7, qui présentent tous une activité antirachitique. Ce sont :

- La vitamine D2, l'ergocalciférol ou ercalciol, d'origine végétale.
- La vitamine D3, le cholécalciférol ou calciol, d'origine animale.
- La vitamine D1, issue du mélange équimolaire d'un stérol, le lumistérol et de l'ergocalciférol.
- La vitamine D4, le 22,23- dihydroergocalciférol.
- La vitamine D5, le sitocalciférol.
- La vitamine D6, dérivé éthylique du 22,23 didehydrocholecalciférol.
- La vitamine D7, dérivé 24R-méthyle du cholécalciférol.

Les vitamines D3 et D2 sont les principales formes présentes dans l'organisme humain. Le cholécalciférol est présent chez l'Homme de façon naturelle tandis que la présence de l'ergocalciférol résulte de l'ingestion des plantes, des compléments alimentaires et d'aliments supplémentés.

En réalité, la vitamine D n'est pas une vitamine dans le sens pur du terme. Cette substance résulte à plus de 90% de l'irradiation d'une provitamine par les rayonnements solaires ultraviolets de type B (UVB). D'où le terme « vitamine-soleil » souvent attribué à la vitamine D. La vitamine D est également présente dans une faible proportion d'aliments [11,12].

II) Historique :

En 1650, Francis Glisson, professeur de médecine d'anatomie, établit la première description clinique du rachitisme par carence en vitamine D. Il est le premier à s'intéresser à ce mal. Sans doute parce que les déformations affectent en priorité la colonne vertébrale (également appelée le rachis), on adopte le terme de rachitis, puis de rachitisme, pour désigner cette maladie [14, 15, 16].

En 1782, un médecin anglais, le Dr Dale Percival a l'idée de faire absorber de l'huile de foie de morue à des enfants atteints de rachitisme [14]. De même, en 1827, en France, le Dr Bretonneau à réaliser la même expérience [14,16].

En 1865, le médecin Armand Trousseau recommande dans son manuel de médecine clinique la consommation de l'huile de foie de morue car il possède un facteur antirachitique [13].

Parallèlement, Sniadecki, à Varsovie en 1882, puis Palm, en 1890 et Huldshinsky en 1919 montrent le rôle préventif et curatif des UVB sur le rachitisme [11, 14, 16].

En 1922, le docteur Mac Collum parvient à extraire de l'huile de foie de morue une substance différente de la vitamine A qu'il appelle vitamine D. C'est celle-ci qui s'avère être l'élément antirachitique [11, 13, 17].

En 1924, le docteur Harry Steenbock et le docteur Hess montrent que les rayonnements ultraviolets peuvent induire un facteur antirachitique dans la nourriture et chez l'animal [13].

Fin des années 20, il est clairement établi que le rachitisme peut être prévenu et guéri par exposition directe au soleil, par irradiation aux ultraviolets, par consommation d'aliments irradiés ou d'huile de foie de morue [13].

En 1932, Windaus chimiste allemand, prix Nobel de chimie en 1928, parvient à isoler la vitamine D2 à partir de l'ergot de seigle. C'est encore lui qui isole en 1936, la vitamine D3 à partir de l'huile de foie de thon [14, 16, 18].

En 1952, le docteur Woodward réalise la première synthèse de vitamine D₃, ce qui lui vaut le prix Nobel de chimie en 1965 [13].

En 1958, Morgan décrit la protéine plasmatique vectrice de la vitamine, la DBP (Vitamin D Binding Protein) [14].

En 1964, Norman détecte l'existence de 3 métabolites de la vitamine D. En 1971, il établit la structure du calcitriol [13].

En 1966, Wassermann identifie l'effecteur principal de l'hormone, la protéine vectrice du calcium (calcium-binding-protein [CaBP]) ou calbindine D) [14].

Depuis 1980, des récepteurs des dérivés de la vitamine D ont été découverts dans les cellules de nombreux organes [13].

Portraits des médecins qui ont participé à la découverte de la vitamine D [19] :



Armand Trousseau



Elmer V. Mc Collum

III) Structure et propriétés chimiques :

1- Structure chimique :

Toutes les vitamines D ont la même structure primaire : il s'agit de stéroïdes caractérisés par un système triène à double liaison, une chaîne latérale attachée au carbone 17 (C17) et un groupe hydroxyle (OH) sur le carbone 3 [11,14]. Selon l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry), la famille des stéroïdes regroupe tous les lipides ayant un noyau cyclopentanophénanthrénique ou dérivant de celui-ci (**Figure1**).

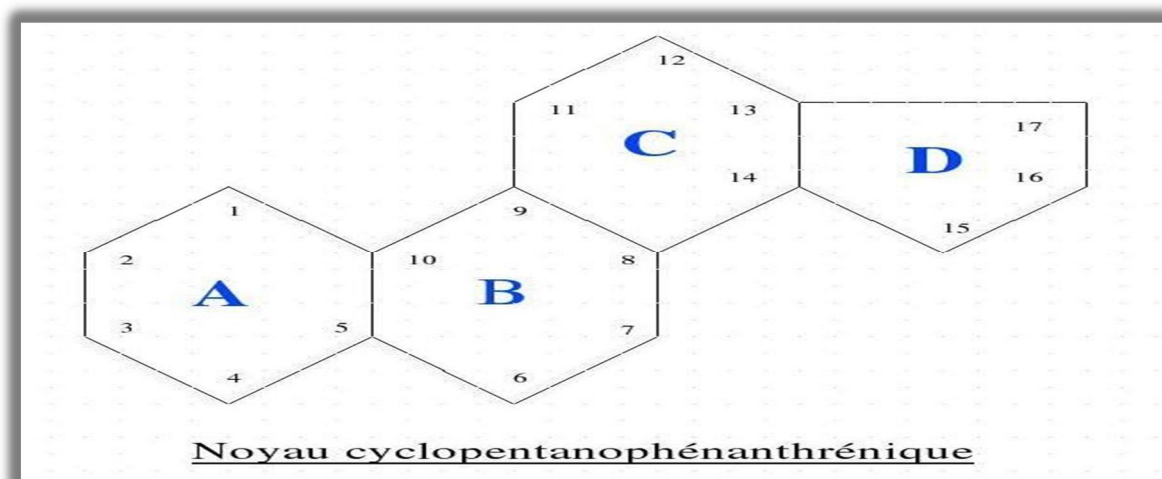


Figure 1 : Noyau cyclopentanophénanthrénique [20].

Comme sous-classes, il y a entre autres, les stérols et les sécostéroïdes. Les stérols sont des stéroïdes caractérisés par la présence d'un groupement OH sur le carbone 3. Ce sont donc des alcools stéroïdes. Les sécostéroïdes sont des stéroïdes dont l'une des liaisons du noyau tétracyclique est rompue. Les sécostéroïdes sont classés en fonction de cette liaison rompue : un 9,10-sécostéroïde, par exemple, aura la liaison entre C9 et C10 du cycle B rompue et comportera donc un noyau bicyclique CD relié au cycle A par deux atomes de carbone.

Les vitamines D, sont caractérisées par la présence d'un groupement hydroxyle sur le carbone 3 et d'une rupture de liaison du noyau tétracyclique. Elles sont donc toutes des sécostéroïdes.

L'ergocalciférol et le cholécalciférol sont plus particulièrement des 9,10-sécostéroïdes. Leurs structures se différencient par une double liaison entre les carbones 22 et 23 ainsi qu'une fonction méthyle (-CH₃) sur le carbone 24, présentes chez la vitamine D₂ et absentes chez l'autre (**Figure 2**).

Bien qu'elles soient différentes sur le plan structural, la vitamine D₂ et la vitamine D₃ ont la même activité biologique [12, 21, 22].

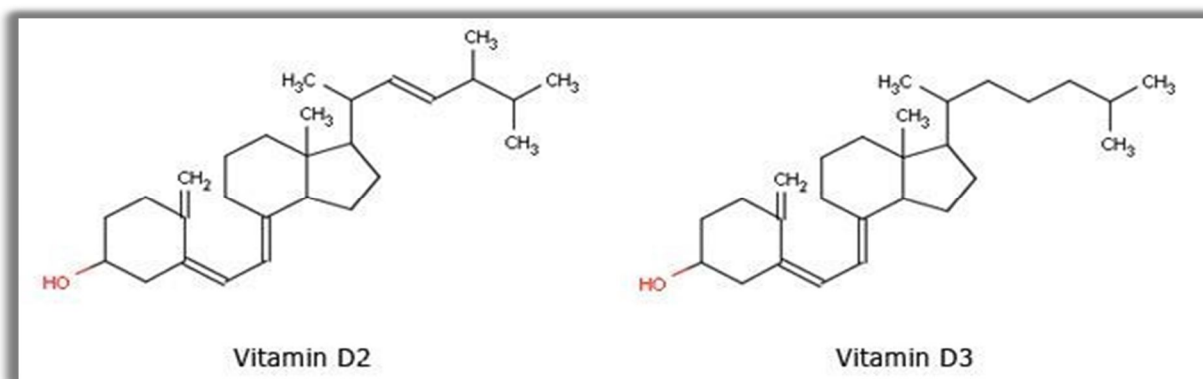


Figure 2 : Structure chimique de la vitamine D₂ (ergocalciférol) et de la vitamine D₃ (cholécalciférol) [23].

2- Propriétés physico-chimiques :

Aspect : la vitamine D est une poudre cristalline blanche jaunâtre [24].

Spectre d'absorption : la vitamine D présente en solution alcoolique un maximum d'absorption à 265 nm [24]. Dans le sérum, la vitamine D absorbe à 254 nm avec un maximum à 260-265 nm [25].

Solubilité : Liposoluble, la vitamine D se dissout aisément dans les corps gras. Elle est également soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme et insoluble dans l'eau [11, 14, 16].

Stabilité : La vitamine D est inactivée par les sels de calcium et se dégrade relativement rapidement sous exposition de la lumière, de l'oxygène et des acides. Elle doit par conséquent être conservée dans les flacons opaques et hermétiquement fermés, d'où l'air a été chassé par un gaz inerte (par exemple l'azote) [25].

Le **tableau I** représente les autres propriétés physico-chimiques des vitamines D2 et D3.

Tableau I: Propriétés physico-chimiques des vitamines D2 et D3.

	Ergocalciférol	Cholécalciférol
Formule brute	C ₂₈ H ₄₄ O	C ₂₇ H ₄₄ O
Dénomination Chimique [26]:	9,10-seco(5Z,7E)- 5,7,10(19),22ergostatetraene-3 β-ol	9,10-seco(5Z,7E)-5,7,10(19) cholestatriene- 3 β-ol
Masse moléculaire [11]:	396.65 g/mol	384,6377 ± 0,025 g/mol
Point de fusion	113-118 °C	82 à 88 °C

IV) Origines et besoins :

1-origine :

La vitamine D a deux origines: endogène (cutanée) et exogène (alimentaire) [27, 28] (Figure 3).

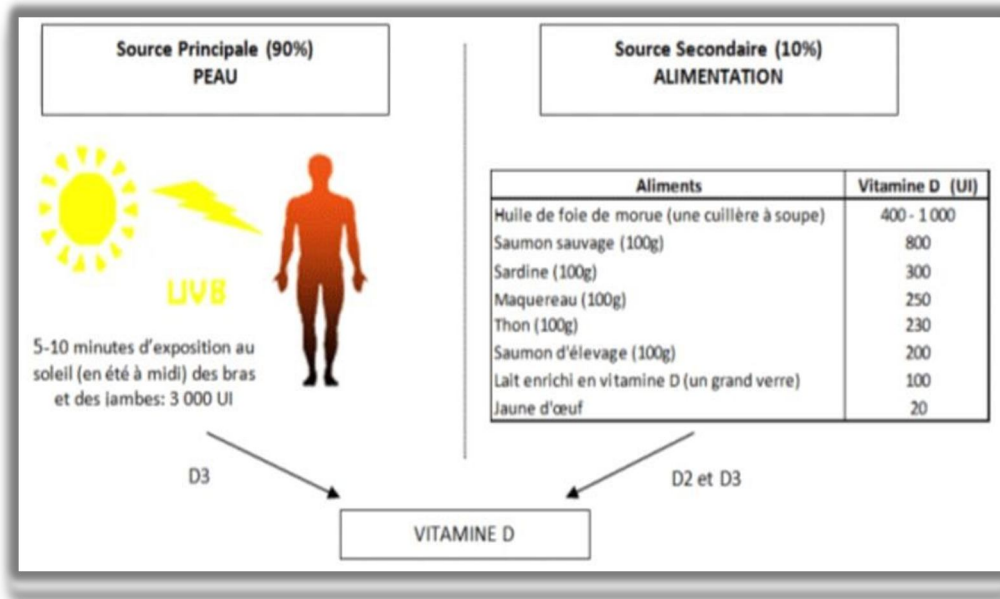


Figure 3 : Sources de vitamine D [29].

1-1 Origine endogène (cutanée) :

La vitamine D3 est synthétisée par la peau à partir de dérivés du cholestérol (Figure 4). Pour ce faire, la peau doit être exposée au soleil (rayons UVB). Par la suite, la vitamine D sera d'abord transformée en calcidiol (25-hydroxy-vitamine D) par le foie, puis en calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D) dans les reins. C'est uniquement sous ces deux formes (calcidiol et calcitriol) que la vitamine D est biologiquement active [30].

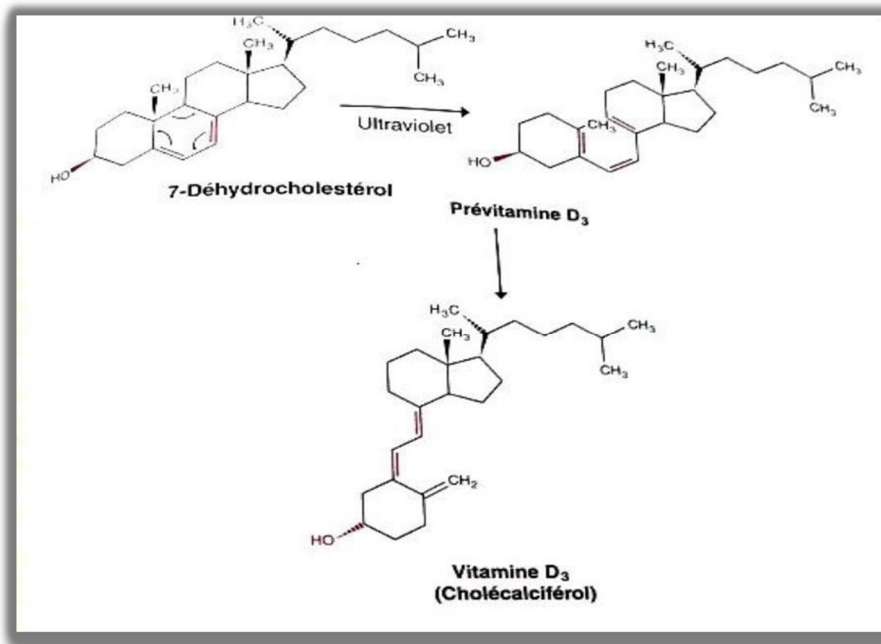


Figure 4 : Synthèse endogène de la vitamine D [31].

Cette synthèse de la vitamine D par l'organisme représente environ 90 % de l'apport spécifique total. La production de vitamine D₃ dans la peau dépend de différents facteurs :

✚ Latitude (lieu de résidence) / saison :

Sous nos latitudes, le rayonnement solaire est trop faible en hiver pour permettre à notre peau de synthétiser une quantité suffisante de vitamine D.

A cela s'ajoute qu'à cette saison et lorsqu'il fait froid, la peau est le plus souvent couverte par des vêtements. Ces variations saisonnières entraînent également des différences de concentration de la 25(OH)D dans le sang.

Du printemps à la fin de l'été, elle augmente, et la vitamine est stockée dans les tissus adipeux. En automne et en hiver, ces réserves sont utilisées et, en conséquence, la concentration de 25(OH)D dans le sang baisse [30].

Type de peau :

Les personnes à peau mate, c'est-à-dire à forte pigmentation, produisent moins de vitamine D par la peau pour la même exposition au soleil. Sous nos latitudes, elles présentent donc plus souvent une carence en vitamine D [30].

Durée de l'exposition solaire :

La durée d'exposition au soleil joue également un rôle : les personnes qui sont souvent dehors ont la possibilité de synthétiser plus de vitamine D que les individus qui passent la plupart de leur temps à l'intérieur [30].

Âge :

Au fil des ans, la peau perd de sa capacité à synthétiser la vitamine D. Une supplémentation en vitamine D est donc souvent recommandée pour les personnes âgées. Pour différentes raisons, ces personnes, surtout lorsqu'elles sont très âgées et nécessitent des soins, sortent parfois moins souvent et moins longtemps, s'exposant de ce fait plus rarement au soleil. Cela entraîne une diminution de la formation endogène de vitamine D [30].

Application de produits solaires (crème solaire, etc.) :

L'utilisation de produits solaires réduit le taux de formation endogène de vitamine D dans la peau.

Les phototypes cutanés permettent de classer les individus selon la réaction de leur peau à une exposition solaire (classification de Fitzpatrick voir **Tableau II**).

Ainsi :

- Les phototypes foncés nécessitent un temps d'exposition prolongé pouvant aller jusqu'à 3 à 5 fois celui d'un phototype clair [32].

- Chez un individu à la peau claire (phototype II–III), une exposition de 10 à 15 minutes du corps entier en été produit entre 10 000 et 25 000 UI de vitamine D [33].
- Actuellement, on admet comme suffisante une exposition des bras et des jambes aux UVB, durant 5 à 30 minutes entre 10 h et 15 h, deux fois par semaine [34].
- Enfin, l'application d'une crème solaire avec un indice de 30 peut réduire la synthèse de plus de 95% [35].

Tableau II : la Classification de Fitzpatrick [36].

Phototype	Couleur de la peau non exposée	Réaction à l'exposition au soleil
I	Blanche	Brûle toujours, ne bronze jamais
II	Blanche	Brûle toujours, bronze un peu
III	Blanche à olive	Brûle un peu, bronze graduellement
IV	Brune claire	Brûle un peu, bronze bien
V	Brune	Brûle rarement, bronze très facilement
VI	Brune foncée à noire	Ne brûle pas, bronze toujours beaucoup

1-2 Origine exogène (alimentaire) :

La vitamine D est présente dans l'alimentation sous deux formes : la vitamine D2 ou ergocalciférol, présente dans les végétaux (céréales, champignons, levures) mais en faible quantité ; et la vitamine D3 ou cholécalciférol qui se retrouve concentrée dans l'huile de foie de poisson, comme la célèbre huile de foie de morue. On trouve également la vitamine D3 en moindre quantité, dans le jaune d'œuf, les laitages, et le foie (Tableau III).

Tableau III : Aliments contenant naturellement de la vitamine D [37].

Aliments	Teneur en vitamine D (en UI pour 100g)
Huile de flétan	200 000
Huile de foie de morue	8500
Hareng	1250
Saumon	650
Anguille de mer	520
Sardine	300
Flétan	200
Thon	200
Sole	60
Cabillaud	50
Maquereau	40
Champignons shiitake séchés	1600
Margarine	300
Jaune d'œuf	220
Foie de veau	130
Champignons shiitake crus	100
Œuf	70
Beurre	50
Foie de volaille	50
Fromage	de 10 à 20
Lait entier	1

Sans enrichissement en vitamine D, l'alimentation représente une source extrêmement limitée de vitamine D, et est loin de suffire à nos besoins.

La législation de nombreux pays autorise l'enrichissement en vitamine D de certains produits, comme le lait, les produits laitiers, les jus de fruits, les céréales, le pain et la margarine. Au Canada et aux Etats-Unis d'Amérique, où cet enrichissement est couramment pratiqué, des études évaluant l'impact de l'enrichissement de ces produits alimentaires de consommation courante montrent cependant qu'il reste insuffisant pour prévenir l'hypovitaminose D, surtout hivernale [38].

En France, peu d'aliments sont enrichis. Ce sont surtout les laits pour nourrissons qui sont concernés par cet enrichissement : laits de premier et deuxième âge, lait de croissance (arrêté ministériel du 13 février 1992). La réticence européenne à l'enrichissement alimentaire en vitamine D a probablement ses racines dans la vague d'hypercalcémie infantile survenue dans les années 50, résultant d'un enrichissement excessif et non contrôlé du lait en vitamine D à cette époque [27].

2-Besoin :

Les **besoins quotidiens en vitamine D** sont variables. Ils sont en fonction de l'âge, de la pigmentation cutanée et de l'ensoleillement. Ils sont généralement exprimés en unité internationale (UI).

Les apports journaliers recommandés (AJR) en **vitamine D** sont de l'ordre de 10 microgrammes, soit 400 UI (1 UI= 0,025 microgramme), pour un adulte.

Ces besoins augmentent au cours de la grossesse et de l'allaitement, ainsi que durant la phase de croissance et chez les personnes dont la peau est sombre ou mate car elles absorbent moins les ultraviolets dont le corps a besoin pour fabriquer la vitamine D [38].

Le **tableau IV** montre les besoins moyens estimés en vitamine D.

Tableau IV : Besoins moyens estimés en vitamine D [39].

Age / Etat	AJR en vitamine D
De la naissance à 1an (nourri au sein)	1000 UI soit 25 microgramme
De la naissance à 1an (nourri au biberon)	400 UI soit 10 microgramme
De 1 à 3 ans	400 UI soit 10 microgramme
De 3 ans à 15 ans	400 à 600 UI soit 10 à 15 microgramme
Femmes	400 UI soit 10 microgramme
Hommes	400 UI soit 10 microgramme
Femmes enceintes	600 à 800 UI soit 15 à 20 microgramme
Femmes allaitantes	600 UI soit 15 microgramme
Personnes âgées (+ 65 ans)	600 UI soit 15 microgramme

V) Métabolisme :

La vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine de transport, la Vitamin D-Binding Protein (DBP) et à un moindre degré liée aux lipoprotéines et à l'albumine jusqu'au foie où elle est hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] ou calcidiol.

Cette hydroxylation n'est pas régulée : plus la quantité de substrat apporté est importante, plus la quantité de 25 (OH)D formée sera grande.

La 25(OH)D repasse ensuite dans la circulation générale avec une demi-vie de l'ordre de 3 à 4 semaines [40, 8, 41].

Elle entre ensuite dans les cellules du tubule proximal rénal soit sous forme libre (non liée à la DBP), soit associée à la DBP, en se liant à une protéine de surface : la Mégaline. Grâce à une enzyme : la 1 α -hydroxylase, la 25(OH)D est hydroxylée sur le carbone 1 pour former la 1,25-dihydroxy-vitamine D [1,25 (OH)2D] ou calcitriol [42].

La 1,25(OH)2D est le métabolite actif de la vitamine D, 500 fois plus actif que la 25 (OH) D. Sa demi-vie dans le sérum est très brève : 4 à 5 heures [40, 8, 41].

Environ 80 à 90% de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)2D sont transportés dans la circulation générale par la DBP, le restant est lié à l'albumine ou aux lipoprotéine (10 à 20 %) et une faible fraction demeure libre [42].

De nombreux tissus sont également capable d'hydroxyler le 25(OH)D en 1,25(OH)2D puisqu'ils expriment la 1 α -hydroxylase. Ceci permet d'envisager les propriétés extra-osseuses de la vitamine D (**Figure 5**).

Il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D via une enzyme, la 24- hydroxylase (CYP 24) qui induit la production de composés inactifs [24,25(OH)2 vitamine D et 1,24,25(OH)3 vitamine D] transformés ensuite en acide calcitroïque inactif et éliminé par voie fécale [40, 8, 41].

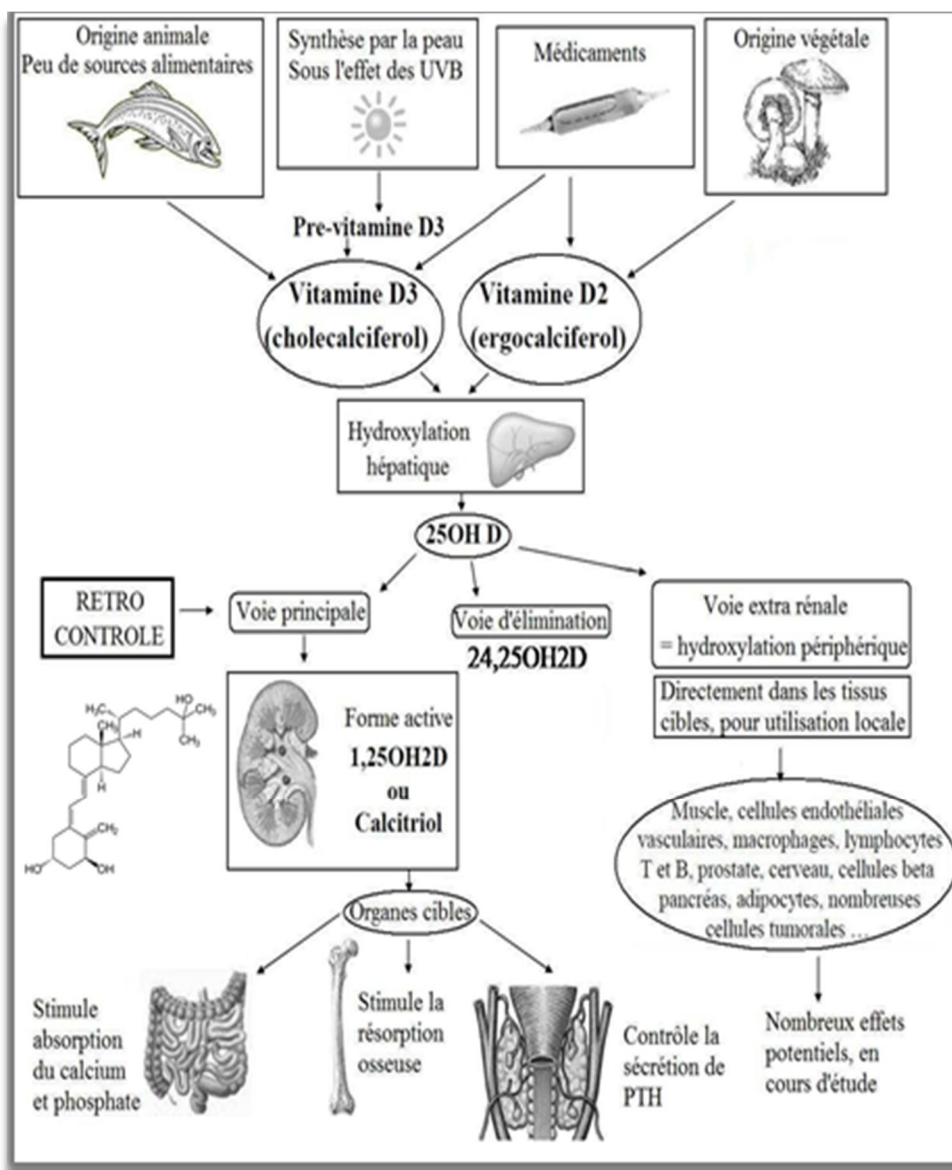


Figure 5 : Résumé du métabolisme de la vitamine D [43].

VI) Stockage :

Contrairement aux autres vitamines liposolubles, la vitamine D n'est pas stockée dans le foie mais majoritairement dans le tissu adipeux et dans les muscles sous forme de 25(OH)D. Elle est donc mobilisable en cas de diminution des apports qu'ils soient alimentaires ou issus de la synthèse cutanée (période hivernale par exemple). La distribution de la vitamine D dans l'organisme varie selon la molécule.

Le cholécalciférol (D3) qui représente 65% de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme est principalement stocké dans le tissu graisseux (à 75%) tandis que la 25(OH)D qui représente 35% de la vitamine D de l'organisme, possède une distribution plus ubiquitaire (20 % dans les muscles, 30 % dans le sérum, 35 % dans le tissu graisseux et 15 % dans les autres tissus). C'est la 25(OH)D qui représente le stock de la vitamine D de l'organisme et qui doit donc être dosée pour estimer le statut vitaminique D de l'organisme [44].

VII) Mécanismes de régulation:

C'est au niveau de la transformation rénale de la 25(OH)D en 1,25(OH)2D (rôle de l'enzyme 1α -hydroxylase) que s'effectue le contrôle de la concentration en vitamine D active [43].

L'hydroxylation rénale est régulée par différents systèmes selon les besoins de l'organisme (**Figure 6**) :

- **La PTH** (parathormone ou hormone parathyroïdienne) stimule l'expression de la 1α -hydroxylase et donc la conversion de la 25(OH)D en 1,25(OH)2D. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de PTH en inhibant la synthèse par les glandes parathyroïdes [43].
- **La calcitonine**, produite par la thyroïde, stimule l'expression de la 1α -hydroxylase et celle de PTH donc augmente la production de 1,25(OH)2D [43].

- **L'hypocalcémie** et **l'hypophosphatémie** stimulent l'expression de la 1α -hydroxylase. A l'inverse l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie l'inhibe [43].
- **Le FGF23** (Fibroblast Growth Factor 23) libéré par l'os en croissance, effectue un rétrocontrôle négatif sur la 1α -hydroxylase et stimule la synthèse de la 24 -hydroxylase (voie d'élimination). De plus, il diminue directement l'absorption phosphocalcique intestinale et la réabsorption rénale. Ceci entraîne une diminution de concentration de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle positif sur la synthèse de FGF23 par l'ostéocyte.
- **Le taux de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$** circulant s'autorégule lui-même : un excès inhibe la production et l'activité de la 1α -hydroxylase et stimule la 24 -hydroxylase ce qui permet de réduire sa propre concentration.
- D'autres hormones stimulent la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (insuline, prolactine, hormone de croissance) [43].

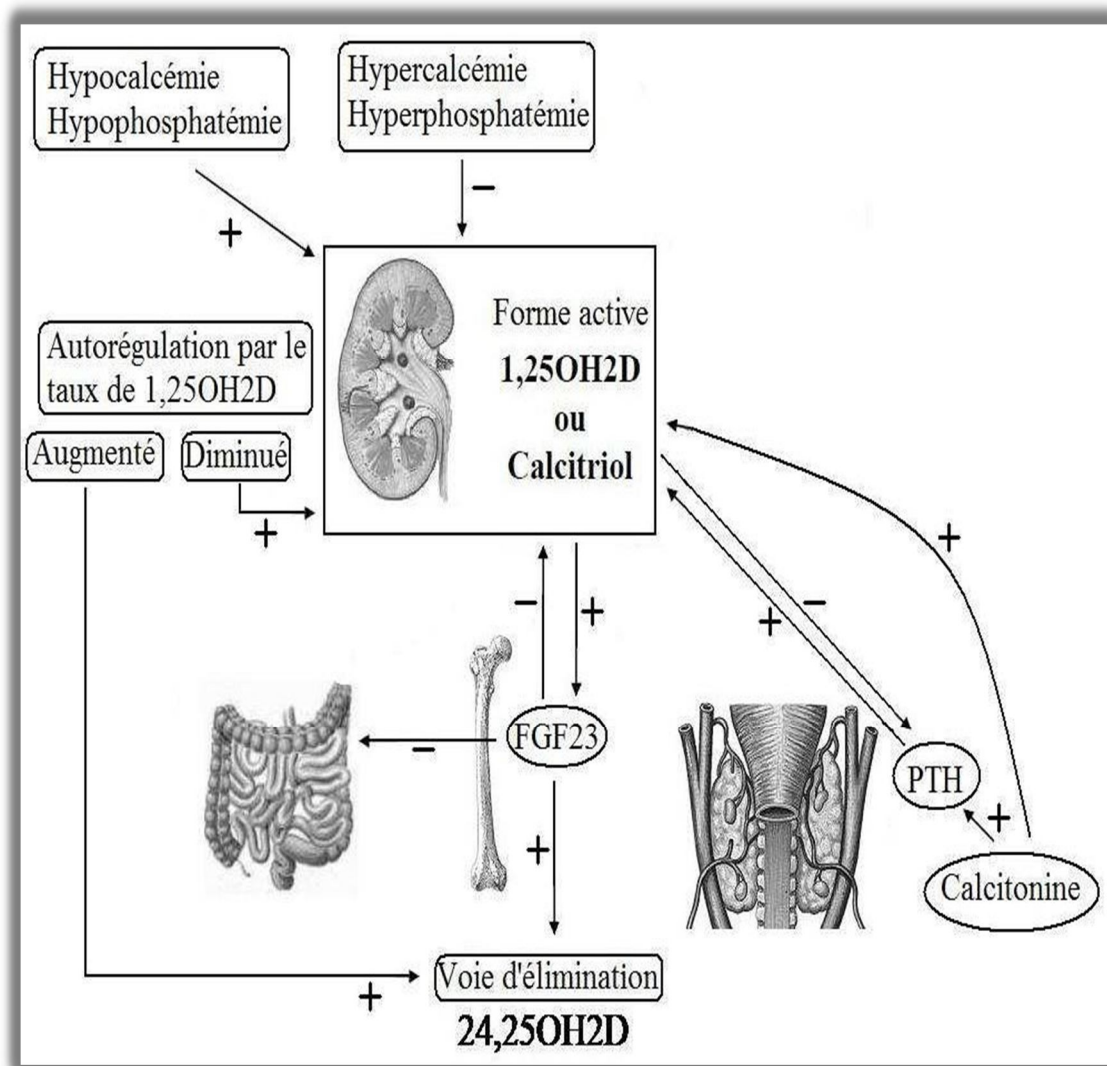


Figure 6 : Mécanismes de rétrocontrôle de la vitamine D [43].

VIII) Mécanisme d'action :

Le métabolite actif de la vitamine D, le 1,25(OH)₂D présente à la fois des effets génomiques et non génomiques. Les effets génomiques sont bien connus et font intervenir un récepteur spécifique, le *vitamin D receptor* (VDR), appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires. Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires et est donc exprimé dans tous les tissus, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol. La distribution ubiquitaire du VDR permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance directe ou indirecte de la 1,25(OH)₂D. Ceci se traduit par des effets de la vitamine D sur la régulation de gènes impliqués dans des voies métaboliques aussi variées que le métabolisme du calcium, la prolifération, la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose ou encore l'angiogenèse pour ne citer que quelques exemples [45].

Dans la cellule, la 1,25(OH)₂D se lie au VDR. Le complexe VDR-1,25(OH)₂D est transloqué au noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque, le *retinoid X receptor* (RXR).

L'hétérodimère RXR-VDR en présence de ligand se lie à l'Acide désoxyribonucléique (ADN) en des sites appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), dans les régions promotrices des gènes dont l'expression est ainsi activée ou réprimée [45].

Cet effet inducteur ou répresseur est un phénomène complexe qui implique le recrutement de coactivateurs ou de corépresseurs lors de la fixation du ligand au VDR. De même le niveau de méthylation et d'acétylation de la chromatine sont des éléments qui vont orienter la régulation génique dans le sens de l'induction ou de la répression. L'orchestration de toute cette machinerie est de plus promoteur-dépendante, ce qui rend difficile l'établissement d'un schéma de régulation unique.

Enfin, le VDR a également la capacité de réguler l'expression génique indépendamment de la présence de ligand, en s'hétérodimérisant avec RXR sur des régions promotrices. On voit donc que le mode de régulation génique par le VDR et la vitamine D est largement multifactoriel et fait intervenir de nombreux cofacteurs de transcription.

Récemment, il a été mis en évidence, via la régulation génique médiées par le VDR que la vitamine D pouvait avoir des effets épigénétiques. En effet, en régulant l'expression d'histone méthylases et de DNA méthyl transférases, la vitamine D exerce des effets sur le niveau de méthylation des histones et des îlots CpG. De même, la vitamine D agit sur la régulation mais également le recrutement d'histoneacétylases (HAT) et d'histones désacétylases (HDAC), permettant ainsi de jouer sur le niveau d'acétylation des histones. Enfin, la vitamine D via le VDR est également capable de réguler l'expression de microRNAs (miRNAs), soit directement soit indirectement en modulant l'activité de facteurs de transcription [45].

La vitamine D et ses métabolites sont également responsables d'effets non génomiques. Ces effets du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, la *protein disulfide isomerase family A member 3* (Pdia3), également connue sous les noms ERp57, GRP58 et 1,25D3-MARRS. Le rôle de ce récepteur a été bien décrit dans l'entérocyte, où il participe au captage rapide du calcium. Ce phénomène a également été décrit dans d'autres types cellulaires tels que les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules du pancréas, cependant le caractère ubiquitaire de ce type de régulation n'est pas encore établi. Le récepteur Pdia3, après fixation et activation par le calcitriol, active de nombreuses voies de transduction du signal parmi lesquelles, les phospholipases C et A2, les MAP kinases, la protéine kinase C ainsi que les canaux calciques qui vont être à l'origine des réponses très rapides (de quelques secondes à quelques minutes) médiées par ce récepteur en réponse au calcitriol. Il est important de souligner que des travaux très récents ont montré l'implication du VDR dans cette voie de signalisation rapide, ce qui confirme le rôle central de VDR dans la médiation des effets de la vitamine D [45].

IX) Rôles de la vitamine D :

1-Effet sur le métabolisme osseux :

La vitamine D stimule l'absorption intestinale du calcium, ce qui est bénéfique à la minéralisation osseuse. Un déficit en vitamine entraîne donc, dans les cas extrêmes, un défaut de minéralisation (rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte). Dans un premier temps, la diminution de l'absorption intestinale du calcium stimule le remodelage osseux (par une élévation de la PTH) et à long terme, contribue à l'ostéoporose et à une diminution du contenu minéral osseux.

Une étude américaine de décembre 2005 [46] compare les densitométries osseuses (DMO) en fonction du taux de vitamine D. Les données sont ajustées en fonction du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle, du tabagisme, des apports calciques, de l'utilisation d'œstrogène, du mois durant lequel le dosage de vitamine D a été effectué et de la pauvreté du patient. Cette étude montre bien que lorsque le taux sérique de vitamine D est trop bas, la densité osseuse mesurée diminue, donc le risque fracturaire augmente.

2- Effet extra osseux de la vitamine D :

a) Fonction musculaire et chutes :

A partir de l'âge de 70 ans, une femme sur trois tombe chaque année et après une fracture du col du fémur, 20% à 25% des patient(e)s décèdent dans l'année [47] c'est pourquoi il est particulièrement important de prévenir les chutes chez le sujet âgé. Deux études principales ont mis en évidence l'association significative qu'il existe entre carence en vitamine D et chutes :

- Tout d'abord, une étude hollandaise, en 2003, a montré que l'hypovitaminose D et l'hyperparathyroïdie étaient responsables d'un risque accru de sarcopénie chez la personne âgée [48].
- Ensuite, une étude américaine, en 2006, randomisée contre placebo, a montré que la supplémentation en vitamine D permet une diminution du risque de chute de 46% chez les femmes de plus de 60 ans. Ce bénéfice est encore plus marqué chez les femmes n'ayant que peu ou pas d'activité physique (diminution du risque relatif de 65%) [49].

b) Cancers :

De nombreuses enquêtes épidémiologiques ont suggéré que des concentrations élevées de vitamine D sont associées à une réduction de la fréquence des cancers et à une réduction de la mortalité liée aux cancers [50], entre autres : colorectal, de prostate, du poumon, des ovaires, du sein...

c) Risque cardiovasculaire :

L'hypovitaminose D serait un facteur de risque cardio-vasculaire direct [51]: une étude américaine menée en 2008 montrait que pour les sujets carencés en vitamine D, le risque relatif de développer un premier évènement cardiovasculaire (AVC, AIT, angor, infarctus, AOMI) était augmenté de 62%.

La vitamine D aurait aussi plusieurs rôles indirects dans le risque cardiovasculaire, en agissant sur :

- L'hypertension artérielle : une étude de 2007 montre que la concentration de vitamine D est inversement corrélée au risque de développer une hypertension [52].
- L'athérosclérose : la vitamine D diminuerait l'inflammation et la calcification des artères [53].
- Le diabète de type 2 : la carence en vitamine D diminue la production d'insuline, augmente la résistance à l'insuline et est associée au syndrome métabolique [54].

d) Système immunitaire:

Des observations réalisées in vitro indiquent une action stimulatrice de la vitamine D sur les macrophages et les cellules dendritiques [55].

Cependant, ce n'est qu'en 2009 que la preuve de cette action a été apportée in vivo, dans un modèle d'infection mammaire par *Streptococcus uberis* chez la vache [56].

Cette stimulation permettrait de diminuer le risque infectieux chez les patients ne présentant pas de carence en vitamine D. D'après l'étude NHANES III (National health and nutrition examination survey), le risque d'infections des voies respiratoires hautes serait plus élevé en cas de carence en vitamine D [57].

e) Diabète de type 1 :

L'administration de vitamine D semble empêcher le développement du diabète de type I. Une étude réalisée dans des régions du Grand Nord, très peu ensoleillées a montré que la supplémentation en vitamine D durant la première année de vie réduit de 78% le risque de développer un diabète de type I avant l'âge de 30 ans. Les enfants chez lesquels on soupçonnait la présence de rachitisme présentaient quant à eux, trois fois plus de risques de développer un diabète que des enfants en bonne santé [58].

f) Autres effets :

- Dépression : il existe des récepteurs à la vitamine D dans le système nerveux central. En Angleterre, une étude menée en 2010, et regroupant plus de 2000 participants âgés en moyenne de 65 ans, a montré que les symptômes dépressifs étaient associés à une carence en vitamine D [59].
- Troubles dentaires : Dans une étude menée en 2001, les dentitions de 145 patients ont été examinées (moyenne d'âge : 71 ans). Dix-huit mois plus tard, puis à 5 ans, le risque relatif d'avoir perdu une ou plusieurs dents était augmenté de 40% puis 50% chez les patients non supplémentés par rapport à ceux qui avaient reçu une supplémentation vitamino-calcique [60].

X) Dosage de la vitamine D :

Un dosage sanguin de la vitamine D peut être prescrit chez certain patient pour vérifier la bonne assimilation du calcium par l'organisme. L'analyse peut est indiquée chez des personnes souffrant de problèmes osseux et dentaires, en particulier dans les cas suivants : ostéoporose, rachitisme chez l'enfant, ostéomalacies chez l'adulte, tonus musculaire réduit.

La prescription peut également se révéler utile en cas d'agitation et d'irritabilité augmentées, en cas de baisse du taux sanguin de phosphore, et enfin de taux de calcium bas [61].

La Haute Autorité de Santé ([HAS](#)) a publié en octobre 2013 un rapport d'évaluation portant sur **l'utilité clinique du dosage de la vitamine D**, dans un contexte d'augmentation du nombre des dosages sériques de 25(OH)D réalisés. Il a pour objectif de préciser les situations cliniques pour lesquelles la mesure de la concentration sérique en 25(OH)D est cliniquement utile, en rapport avec différentes pathologies osseuses et non osseuses. Ce rapport apporte également des précisions sur l'efficacité de la supplémentation en vitamine D dans le cadre de la prise en charge, ou la prévention, de ces différentes maladies [62].

Compte tenu de sa régulation, le dosage de 1,25(OH)₂D ne permet pas d'évaluer le statut vitaminique et le statut en vitamine D est apprécié par la mesure des concentrations sériques en 25(OH)D. La vitamine D existant sous deux formes, la vitamine D₃ et la vitamine D₂, l'analyse biologique doit permettre le dosage de ces deux formes de calcidiol résultantes, 25(OH)D₃ et 25(OH)D₂. Les techniques les plus répandues sont les méthodes dites «compétitives immunologiques» (radio-immunologie et enzymo-immunologie). Les techniques séparatives, plus longues et plus coûteuses (HPLC et spectrométrie de masse) sont réalisées dans quelques laboratoires spécialisés [63].

1-Phase pré analytique :

Pour le dosage de la 25 (OH)D, on peut utiliser le sérum ou le plasma. En pratique courante, c'est le sérum qui est le plus utilisé. Elder et col ont montré en 2009 qu'une surestimation du taux de 25(OH)D en chromatographie liquide haute performance (CLHP) ou en spectrométrie de masse (SM) est possible lorsque l'échantillon est recueilli sur des tubes avec gel séparateur. Comme la 25 (OH)D est extrêmement stable dans le sérum, il est inutile de prendre des précautions particulières pour la conservation des échantillons.

En pratique, si le dosage est effectué dans la journée, l'échantillon (décanté) peut rester à température ambiante (dans les régions où la température ambiante dépasse 25°C, il serait préférable de conserver le sérum au réfrigérateur). Si le dosage est effectué un autre jour (au-delà de 24 heures), il est conseillé de conserver le tube décanté à -20°C [64].

2-Phase analytique (Techniques de dosage) :

Les procédures analytiques usuelles de vitamine D se regroupent en deux grandes familles, selon les méthodes de mesure auxquelles elles se réfèrent.

- La première famille comprend les procédures qui font appel aux méthodes séparatives CLHP et LC-Tandem MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse).
- La seconde, la plus répandue, rassemble celles qui recourent à l'immunoanalyse RIA (radio-immunoassay), enzyme-linked immunoassay (EIA), ou autres méthodes associées [49].

La qualité des mesures dépend essentiellement des propriétés des procédures appliquées et peut fortement différer de l'une à l'autre.

Les méthodes de mesure basées sur les principes de l'immunodosage ont été développées pour permettre la quantification simultanée des formes D3 et D2 de la 25(OH)D, sans en permettre la distinction. Dans tous les cas, le suivi d'un patient doit toujours se faire avec la même technique de dosage [65].

2.1) Les techniques d'immunoanalyse :

Ces techniques sont les plus répandues disponibles sous forme de kits commerciaux pour l'usage manuel ou sur plateformes automatisées. Elles reposent sur la spécificité de la réaction Antigène-Anticorps (Ag-Ac) [66], et utilisent des anticorps spécifiques à la 25(OH)D. Ce sont des méthodes en phase hétérogène, la mesure de la réaction révélatrice se fait après séparation des formes liées et libres.

Le dosage immunologique est toujours précédé par une étape d'extraction visant à dissocier la 25(OH)D de ses protéines de liaison VDBP [67].

Selon le traceur utilisé, on distingue divers type de méthodes présentées ci-dessous.

a) Dosage Radio-Immunologique (RIA) :

Cette technique utilise la 25(OH)D marqué à l'iode ^{125}I (le traceur), et un anticorps spécifique qui reconnaît de façon égale la 25(OH)D₂ et la 25(OH)D₃. La 25(OH)D marquée entre en compétition avec la 25(OH)D dans l'échantillon vis-à-vis des sites de fixation de l'anticorps. La séparation du complexe marqué se fait par précipitation via l'ajout d'un deuxième anticorps. La radioactivité du complexe marqué est inversement proportionnelle à la concentration de la 25(OH)D dans l'échantillon. (Diasorin RIA, IDS RIA) [68, 69].

b) Dosage immunologique compétitif par chimiluminescence (CLIA) :

C'est aussi un dosage par compétition utilisant un anticorps co-spécifique (25(OH)D₂ et 25(OH)D₃) fixé sur des particules magnétiques (phase solide), et de la 25(OH)D liée à un dérivé isolumineux (le traceur). Après élimination des formes non liées par un cycle de lavage, les réactifs déclenchant la réaction de chimiluminescence sont ajoutés et le signal lumineux produit est mesuré par un photomultiplicateur. Son intensité est inversement proportionnelle à la concentration en 25(OH)D (Diasorin Liaison, Diasorin Liaison Total, et depuis 2009 IDS iSYS) [70,71].

c) Dosage immuno-enzymatique EIA (enzyme immuno-assay) :

C'est un dosage compétitif dans lequel la 25(OH)D de l'échantillon, entre en compétition avec la 25(OH)D marquée à la biotine vis-à-vis des sites de fixation d'un anticorps spécifique (25(OH)D2 et 25(OH)D3) fixés sur des puits de microtitration.

Après incubation, aspiration et lavage, une enzyme (peroxydase de raifort) marquée par l'avidine est ajoutée. Elle se fixe sélectivement sur la biotine complexée. La révélation se fait par addition d'un substrat chromogène TMB (3,3', 5,5' TetraMéthylBenzidine): l'intensité de la couleur développé est inversement proportionnelle à la concentration de la 25(OH)D (IDS EIA) [70].

d) Dosage immunologique par électro-chimiluminescence ECLIA :

Dans ce type de dosage, la réaction de chimiluminescence est déclenchée par un courant électrique. Cette technique utilise la protéine VDBP pour la détection de la 25(OH)D2 et 25(OH)D3. Le test est utilisé pour la détermination quantitative des taux de 25(OH)D dans le sérum et le plasma humains dans le cadre de l'évaluation d'un manque de vitamine D (test Elecsys de Roche).

Dans un premier temps, l'échantillon est incubé 9 minutes avec un réactif de prétraitement. À ce stade, la VDBP naturelle de l'échantillon est dénaturée pour libérer la 25(OH)D liée. Dans un deuxième temps, l'échantillon est incubé avec de la VDBP recombinante marquée au ruthénium, ce qui conduit à la formation de complexes de 25(OH)D avec la VDBP ruthénylée. Dans une troisième étape, l'ajout de 25(OH)D biotinylée permet d'occuper les sites de liaison encore libres de la VDBP. Les complexes ainsi obtenus de VDBP marquée au ruthénium et de 25(OH)D biotinylée se lient à la phase solide (interaction entre la biotine et les microparticules couvertes de streptavidine qui sont fixées à la surface de l'électrode). Les substances non liées sont éliminées. L'application d'une tension électrique à l'électrode lance la réaction de chimiluminescence, laquelle est mesurée au moyen d'un photomultiplicateur. Les résultats sont déterminés à l'aide d'une courbe de calibrage spécifique à l'appareil, calculée à partir d'un calibrage de 2 points et d'une courbe maîtresse grâce au code-barres du réactif [72].

2.2) Les méthodes à détection physique :

Il s'agit des techniques chromatographiques : Chromatographie liquide à haute performance HPLC et Chromatographie liquide couplée à la spectrophotométrie de masse LC-MS.

Une phase de déprotéinisation, extraction puis purification, précède la séparation qui se fait en phase inverse. La HPLC emploie une détection UV à la longueur d'onde de 265 nm. La LC-MS emploie un détecteur de masse soit à ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI pour atmospheric pressure chemical ionisation) ou à ionisation par électrospray (ESI ou electrospray ionisation). Ces méthodes ont pour avantage l'usage d'un étalon interne pour corriger les pertes éventuelles d'échantillons dues aux méthodes d'extraction [70, 71, 73].

3- Les formes à doser :

Plus de 95% de la 25(OH)D mesurable dans le sérum est représentée par la 25(OH)D₃, tandis que la 25(OH)D₂ atteint des niveaux mesurables seulement chez des patients traités par des suppléments en vitamine D₂. Il serait souhaitable de choisir une technique de dosage qui mesure les deux formes 25(OH)D₂ et 25(OH)D₃.

Certains médicaments de suppléments sont à base de vitamine D₂ et d'autres sont à base de vitamine D₃. Il n'est donc pas toujours facile de savoir ce que les patients ont pris. Une technique qui ne dose que la 25(OH)D₃ sous-estimerait obligatoirement la concentration de 25(OH)D d'un patient qui prend de la vitamine D₂.

Pour les laboratoires qui utilisent une technique qui dose de manière séparée la 25(OH)D₂ et la 25(OH)D₃ (chromatographie liquide de haute performance ou spectrométrie de masse) il est impératif que la somme des deux formes apparaisse comme résultat principal sur la feuille des résultats.

Le dosage de la 1,25(OH)₂D₃ métabolite le plus actif de la vitamine D, doit être limité à certains troubles rares du métabolisme phosphocalcique. Ainsi, il est réalisé chez les patients présentant une hypercalcémie /hypercalciurie associée à un taux de parathormone bas dans le diagnostic différentiel des rachitismes vitamino-résistants pseudo-carenciels (dans le RVR de type 1 la concentration de 1,25(OH)₂D₃ est effondrée alors qu'elle est élevée dans le type 2) [64].

4- Le remboursement du dosage de la vitamine D :

La récente décision de l' Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) publiée le 14 août 2014 au Journal Officiel (JO) Français de limiter le dosage de la 25(OH)D à quelques indications seulement, fait suite à un rapport de la HAS motivé par la très forte augmentation du nombre de prescriptions de ce dosage et par le coût exorbitant généré par leur remboursement.

Cette décision soulève trois commentaires :

1) Il ne faut pas doser la vitamine D à tout le monde.

L'UNCAM est en effet d'accord avec les pré-requis défini par la HAS dans son rapport pour décider de l'intérêt du dosage de vitamine D en pratique clinique :

- ❖ Le lien entre la vitamine D et pathologie peut être défini.
- ❖ Un seuil thérapeutique pour les concentrations en 25(OH)D peut être défini.
- ❖ Le dosage préalable et au cours du suivi améliore les résultats cliniques d'une supplémentation en vitamine D.

Force est de reconnaître qu'aujourd'hui ces éléments ne sont réunis que pour certaines maladies osseuses, rénales ou digestives et pour toute situation de métabolisme phosphocalcique pathologique.

2) Ne pas doser la 25(OH)D ne veut pas dire ne pas prescrire de la vitamine D .

En effet, une supplémentation sans dosage peut être prescrite notamment pour les populations pédiatriques et gériatriques, mais aussi pour tous les patients qui présentent des risques d'hypovitaminose D très bien définis par de nombreuses études épidémiologiques: âge supérieur à 60 ans, peau pigmentée, surpoids, port de vêtements couvrants, faible activité en extérieur, régime végétarien...et plus généralement pendant les mois les moins ensoleillés.

- 3) Si le dosage de 25(OH)D est considéré par l'ensemble des sociétés savantes et groupes d'experts du monde entier, comme important dans une situation clinique donnée, il doit alors être remboursé sans ambiguïté dans cette situation, même si les données scientifiques peuvent être perfectibles.**

L'UNCAM pense que le libellé suivant des indications du dosage de vitamine D qui restent remboursés selon JO du 14 août 2014, ne répond pas à cette logique :

« Suspicion de rachitisme et d'ostéomalacie ; respect des résumés des caractéristiques produit (RCP) des médicaments qui préconisent le dosage de vitamine D ; personnes âgées faisant des chutes répétées ; suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au –delà de 3 mois après transplantation ; traitement chirurgical de l'obésité chez l'adulte ».

Une fois, énoncés ces trois commentaires, que le libellé de ces indications remboursées nécessite quelques explications afin d'être interprété correctement dans l'intérêt des patients.

Rappelons tout d'abord que devant toute situation de fragilité osseuse définie par une fracture peu traumatique ou une densité minérale osseuse basse, la démarche diagnostique doit rechercher une pathologie susceptible d'induire, ne serait-ce qu'en partie, une fragilité osseuse dite secondaire. C'est en effet le traitement de cette pathologie sous-jacentes qui permettra alors l'amélioration du statut osseux.

Parmi ces pathologies, on trouve bien sûr l'ostéomalacie. **Il est donc raisonnable de considérer que ces situations de fragilité osseuse correspondent bien à l'indication de « suspicion d'ostéomalacie » pour laquelle le dosage de 25(OH)D est remboursé.**

De même l'ostéomalacie doit être suspectée au cours de la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique avec un DFG<45ml/mn/1,73m², que les patients soient dialysés ou non **et de toute pathologie responsable de malabsorption intestinale, car elle est une des complications osseuses possibles de ces maladies.** On peut d'ailleurs souligner que ces situations répondent bien aux pré-requis définis par la HAS en raison notamment de la difficulté à corriger le déficit en vitamine D avec les posologies habituelles chez ces patients.

Enfin, les RCP de tous les traitements de l'ostéoporose demandent au minimum d'avoir une supplémentation adéquate en vitamine D, ce qui sous-entend d'avoir un dosage préalable de 25(OH)D. Il a en effet été largement montré que pour définir ce qui était adéquat, il était indispensable de connaître la valeur de départ pour déterminer la nécessité d'un éventuel apport de charge suivi d'une supplémentation à dose variable suivant les patients.

En conclusion, l'UNCAM continue de déplorer que le libellé de conditions restrictives de remboursement du dosage de la 25(OH)D soit une telle source de confusion alors que les propositions faites aux autorités de santé, beaucoup plus en accord avec les recommandations actuelles et la pratique clinique, ne remettent pas en cause le principe général de réduction des prescriptions de ce dosage [74].

B) L'HYPOVITAMINOSE D :

I) Définition :

Le stock en vitamine D de l'organisme est reflété par le taux sanguin de 25(OH)D qui est considéré au niveau international comme le meilleur marqueur du statut de l'organisme en vitamine D. L'insuffisance en vitamine D a été définie comme étant un taux de vitamine D au-dessous duquel il existe des effets délétères pour la santé, et en particulier pour l'os. Cette méthode est dite « healthbased reference values » [75, 76]. Ces définitions ont été reprises par un panel d'experts en 2010 et le seuil de 75 nmol/l (30 ng/ml) a été retenu comme le seuil optimum à atteindre [77].

Dans un article paru en 2011, le GRIIO (groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose) propose les valeurs suivantes:

- Taux recommandés de 25 (OH)D: 30 à 70 ng/ml soit de 75 à 175 nmol/l.
- Carence en vitamine D : 25 (OH)D < 10ng/ml soit 25 (OH) D < 25 nmol/l.
- Insuffisance en vitamine D : le taux du 25 (OH)D est de 10 à < 30 ng/ml soit de 25 à < 75 nmol/l.
- Une possible intoxication surviendrait au-delà d'une concentration de 150 ng/ml soit 375 nmol/l [78].

II) Prévalence:

De fait de l'implication de la vitamine D sur le métabolisme osseux et de ses probables effets extra-osseux, de nombreuses études de prévalence ont été réalisées. Elles ont montré une forte prévalence d'hypovitaminose D sur l'ensemble du globe.

Cette forte prévalence est majorée du fait de l'augmentation récente de la valeur de seuil

Ainsi en France, le travail du Dr Belaïd montre le caractère endémique de l'hypovitaminose D sur une population de femmes jeunes issues de la région lyonnaise avec 99 % d'entre elles qui possèdent un taux inférieur à 53 nmol/l [79].

De même, l'enquête nationale SUVIMAX de Chapuy et al, réalisée entre 1994 et 1995, a mis en évidence que 14 % des personnes en bonne santé incluses dans l'étude avaient un taux de vitamine D inférieur à 30 nmol/l et 78 % des 1 579 sujets étudiés avaient un taux inférieur à 75 nmol/l [80].

Des résultats similaires sont retrouvés en Europe. Ainsi une étude allemande a mis en évidence que 75 % des femmes d'origine turque sont carencées avec un taux moyen de vitamine D à 38,1 nmol/l [81].

En Angleterre, Elina Hyppönen and Chris Power ont étudié une cohorte de 7591 personnes toutes nées en 1958. Ils ont démontré que la prévalence d'hypovitaminose D est majorée au cours de l'hiver et du printemps avec 87 % de la cohorte au cours de cette période ayant un taux inférieur à 75 nmol/l [82].

Aux USA, une étude basée sur les données de la NHANES III avec 15 390 adultes inclus a montré une prévalence d'hypovitaminose D significativement plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes. Le taux moyen de vitamine D chez les hommes d'origine hispanique est de 68,3 nmol/l et de 56,7 nmol/l chez les femmes ($p < 0,0001$), de même chez les hommes et les femmes noirs avec respectivement 52,2 nmol/l et 45,3 nmol/l ($p < 0,0001$) [83].

La forte prévalence est également retrouvée lors d'études réalisées dans des pays à faibles latitudes. Ainsi en Floride (latitude 25° Nord), une étude a été menée sur 212 patients. Ce travail a montré qu'avec une hypovitaminose définie pour une valeur inférieure à 50 nmol/l, 40 % des femmes sont carencées en hiver et 28 % en été. Les taux moyens sont de 56.0 ± 21.0 nmol/l en hiver et de 62.5 ± 23.5 nmol/l en été [84].

A Tunis (latitude 36° N), une équipe a montré dans une population âgée de 20 à 60 ans une prévalence de 47,6 % de patientes carencées avec un seuil inférieur à 37,5 nmol/l [85].

En Iran, sur 1 210 sujets sélectionnés, 9,5 % ont un taux sérique de vitamine D inférieur à 12,5 nmol/l, 57,6 % ont un déficit compris entre 12,5 et 25 nmol/l et 14,2 % entre 25 et 35 nmol/l [86].

Au Maroc, une étude transversale réalisée en 2010, incluant 200 patients d'un âge moyen de 47.7 ± 14 ans à l'hôpital El Ayachi a montré que la prévalence d'hypovitaminose D chez les hommes sains (vitamine D < 30 ng/ml) était de 94.5% et que l'insuffisance en vitamine D était plus importante chez les hommes âgés de plus de 50 ans ($p = 0.003$) et ayant un bas niveau d'instruction ($p = 0.01$) [87].

III) Liens entre vitamine D, PTH et CALCIUM :

La PTH augmente quand le taux de 25(OH)D descend en dessous de 75 nmol/l (30 ng/ml) et la définition de l'hypovitaminose D doit prendre en compte les effets délétères sur l'os.

Le seuil de 75 nmol/l pour la 25(OH) D a été retenu pour cette raison [76]. Il est admis qu'une concentration en vitamine D < 30 nmol/l (12ng/ml) s'accompagne d'ostéomalacie [27, 75, 88].

Steingrimsdottir et al ont analysé, dans une étude transversale, la consommation de calcium alimentaire et le lien avec la PTH et la vitamine D. L'ingestion de calcium a été classée en 3 niveaux (< 800 mg/j, de 800 à 1 200 mg/j et $> 1 200$ mg/j). Chez les personnes avec un taux de vitamine D < 10 ng/ml (25 nmol/l), le taux de PTH était significativement plus élevé quand la consommation calcique était basse < 800 mg par rapport à des ingestas de calcium hauts > 1200 mg/j ($p=0,04$). Un taux de 25(OH)D > 18 ng/ml (45 nmol/l) était suffisant pour maintenir un taux de PTH idéal, quelle que soit la consommation calcique. Mais une consommation élevée de calcium, $> 1 200$ mg/j, était insuffisante pour maintenir un taux idéal de PTH en présence d'une insuffisance en vitamine D [89].

IV) Les autres marqueurs biologiques :

L'hypovitaminose D devrait s'exprimer biologiquement par la triade hypocalcémie, hypocalciurie, hypophosphorémie dues à l'hyperparathyroïdie secondaire ; une élévation des phosphatases alcalines (PAL) osseuses et des cross-laps urinaires.

Les télopeptides C terminal du collagène de type I (CTx) et les télopeptides N terminal du collagène de type I (NTx) constituent les cross-laps dosés dans les urines et le sang.

Ces télopeptides sont des petites protéines libérées lors de la dégradation du collagène osseux. Ce sont des bons marqueurs de la résorption osseuse.

Leur concentration dans le sang et les urines est un reflet direct de la perte osseuse observée chez les femmes en période de ménopause (ostéoporose) et chez les patients traités par corticoïdes au long cours.

Plusieurs études ont montré que les examens biologiques de routine, comme la calcémie, la phosphorémie et les PAL n'étaient pas de bons marqueurs prédictifs d'hypovitaminose D.

Peacey et al, dans une étude rétrospective, ont calculé la fréquence de résultats anormaux de ces examens chez des patients avec une ostéomalacie biologique, (25(OH)D < 25 nmol/l et PTH > 54 ng/l). La calcémie était normale chez 66% des patients, la phosphorémie chez 81% et les PAL chez 29%. Seulement 6% des patients avaient des résultats anormaux pour ces 3 examens et 20% d'entre eux avait ces 3 marqueurs normaux [90].

Dans l'étude de Steingrimsdottir et al, la calcémie était plus basse chez les patients avec un déficit sévère en vitamine D (<10 ng/ml) que chez les patients en insuffisance (> 18 ng/ml) mais de manière non significative [89].

Dans une étude prospective, Nisbet et al. ont comparé un score clinique aux examens biologiques de routine (25(OH)D, PTH, calcémie, phosphorémie et PAL) pour prédire une ostéomalacie. Celle-ci était confirmée par une biopsie osseuse. Le score clinique a été très sensible mais peu spécifique. La PTH associée aux PAL ont été les meilleurs marqueurs pour diagnostiquer l'ostéomalacie [91].

La clinique associée au dosage de la vitamine D et de la PTH semble être pour ces auteurs les meilleurs moyens d'évoquer et de poser le diagnostic d'ostéomalacie.

V) Les complications de la carence en vitamine D :

Les complications graves de carence en vitamine D sont [92,93]:

- Rachitisme (apparaît entre 6 mois et 2 ans) ;
- Ramollissement de l'os occipital, bosses frontales et pariétales (6 mois) ;
- Déformations thoraciques (6 à 12 mois) ;
- Déformations des poignets et chevilles, incurvation des os des membres inférieurs, fractures (12 à 24 mois) ;
- Plus rarement : tétanie, convulsions ;
- L'ostéomalacie (adultes) consiste en une déminéralisation des os, par perte de calcium et de phosphore, elle s'accompagne de :
 - Douleurs osseuses (bassin, thorax, rachis) ;
 - Douleurs et faiblesses musculaires ;
 - Os transparent et fissures à la radiologie.
- Plus tardivement : déformations de la colonne vertébrale, du bassin et du thorax.
- **Groupes à risques et personnes pouvant bénéficier de suppléments [93]:**
- Végétariens et surtout les végétaliens dont les apports sont quasi nuls ;
- Enfant jusqu'à deux ans ;
- Alcooliques chroniques ;
- Personnes âgées ;
- Personnes souffrant d'affections digestives ;
- Patients dialysés ;
- Personnes sous traitement antirétroviral hautement actif, anticonvulsivants, rifampicine et glucocorticoïdes ;

- Femmes enceintes et allaitantes ;
- Patients atteints des maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine D ;
- Séropositifs et sidéens ;
- Patients atteints du rachitisme pseudo-carenciel de type I : maladie génétique autosomale récessive rare causant un défaut d'activité enzymatique (de la 1 alpha-hydroxylase rénale) d'où une diminution de la synthèse de 1,25(OH)₂D.
- Patients atteints du rachitisme pseudo-carenciel de type II: anomalie génétique rare à transmission autosomique récessive. Elle entraîne une résistance à l'action du 1,25(OH)₂D du fait d'une anomalie des récepteurs cellulaires.

VI) Étiologies de l'hypovitaminose D [94] :

- Diminution de la synthèse de la vitamine D par la peau lors d'une faible exposition à la lumière. Les UVB sont atténués en automne et en hiver dans les pays au-dessus du 40e parallèle.
- Vêtements enveloppants liés au froid qui diminuent la surface cutanée exposée aux UVB.
- Phototype foncé contenant une concentration de mélanine plus importante qui diminue la progression des UVB donc la synthèse de vitamine D.
- Apports alimentaires insuffisants.
- Augmentation du catabolisme et diminution de la biodisponibilité de la vitamine D.
- Métabolisme accentué de la vitamine D par des médicaments : antiépileptique, phénobarbital, rifampicine, antirétroviral hautement actif glutéthimide, millepertuis...
- Anomalie du cycle entérohépatique lors de sprue, d'intolérance au gluten, maladie de Crohn et de syndrome néphrotique.

- Diminution de l'hydroxylation en 25 et 1 de la vitamine D.
- Insuffisance hépatique, mutation du gène de l'enzyme (25- hydroxylase) et l'isoniazide peuvent diminuer l'hydroxylation en position 25.
- Insuffisance rénale (dès une filtration glomérulaire inférieure à 50 mL/min) voir Figure7.

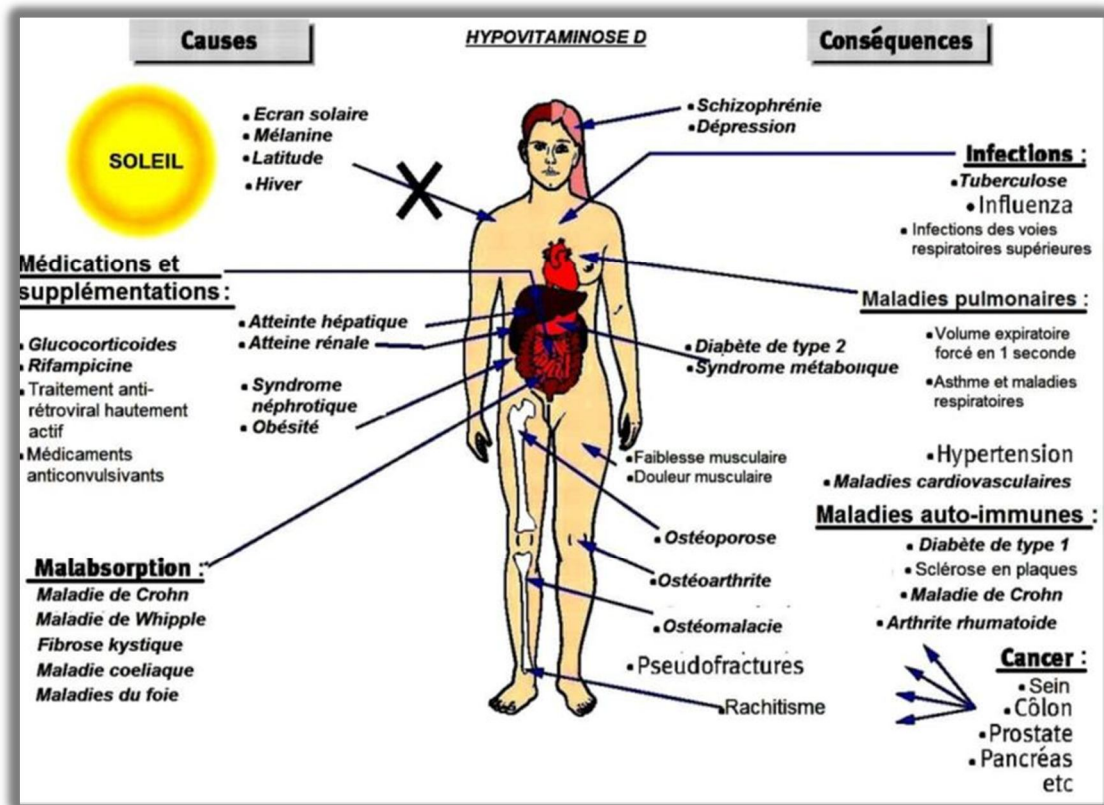


Figure 7 : Hypovitaminose D causes et conséquences [95].

VII) Traitement de l'hypovitaminose D :

La vitamine D3 (cholécalférol) est préférée à la vitamine D2 (ergocalciférol). Cette préférence est liée à une meilleure correction du taux sérique de la 25(OH)D [96, 97]. Elle n'est malheureusement pas disponible au Maroc. L'utilisation de fortes doses de vitamine D (600000 UI de D2 ou 500000 UI de D3) n'est pas recommandée.

Dans une étude contrôlée randomisée avec administration annuelle de 500 000 UI de vitamine D3, il a été observé paradoxalement une forte prévalence de chutes et de fractures chez les femmes âgées [98]. Il est recommandé que la prise se fasse au milieu du repas [99].

Pour toute supplémentation orale (en dehors de toute malabsorption) de 100UI de vitaminé D3, le taux sérique de 25(OH)D augmente approximativement de 0,7 à 1 ng/ml (1,75 à 2,5 nmol/l) [100].

Le GRIO a établi des recommandations sur le traitement de l'hypovitaminose D. Elles rejoignent celles de l'International Osteoporosis Foundation et de l'Endocrine Society [78, 101, 102]. En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il faut prescrire un traitement d'attaque qui permettra de ramener le taux de 25(OH)D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/ml. Un traitement d'entretien sera entrepris par la suite pour maintenir le taux de la vitamine D dans les valeurs recommandées.

1-Traitement d'attaque [218]:

- Si carence en 25(OH)D <10 ng/ml (<25 nmol/l): quatre prises de 100.000 UI espacées de 15 jours.
- Si insuffisance en 25(OH)D entre 10 et 20 ng/ml (25 à 50 nmol/l) : Trois prises de 100.000 UI espacées de 15 jours.
- Si insuffisance en 25(OH)D entre 20 et 30 ng/ml (50 à 75 nmol/l) : Deux prises de 100.000 UI espacées de 15 jours.
- Les fortes posologies annuelles ou semestrielles (600 000 UI) ne sont pas recommandées.

Le **tableau V** représente quelques formes de vitamine D3 utilisées dans le traitement d'attaque.

Tableau V: Quelques présentations de la vitamine D3

Structure	Nom commercial	Présentation	Voie d'administration	Dosage	Prix
Vitamine D3 (Cholécalciférol)	VitamineD3 Bon®	Ampoule	Per os ,IM Per os	200 000 UI	1,94€
	Uvédose ®	Ampoule		100 000 UI	1,80€

2- Traitement d'entretien [218] :

La posologie se discute au cas par cas en tenant compte des facteurs personnels et environnementaux.

- 800 à 1000 UI/jour.
- 5600 à 7000 UI/semaine.
- 100 000 UI/ 3mois.
- La preuve d'équivalence entre ces différentes prises, journalières ou espacées, est loin d'être formellement établie en raison du métabolisme de cette vitamine (la demi-vie du métabolite 25(OH)D étant de 1 mois).

Le **tableau VI** représente quelques exemples de présentations de calcium combiné ou non à la vitamine D au Maroc.

Tableau VI : Exemples de présentations de calcium combiné ou non à la vitamine D.

Nom commercial	DCI	Présentation	Dosage	Prix
Cacit®	Carbonate de calcium +cholécalfiférol	Boite de 20 cp Boite de 10 cp	500 mg/cp 1000 mg/cp 1000 mg/880 UI	42,50 DH 42,50 DH 161,60 DH
Calcium Sandoz®	Gluconolactate de calcium + carbonate de calcium	Comprimé	500 mg/cp	45,20 DH
Calcifix D3®	Carbonate de calcium +Cholécalfiférol	Comprimé	500 mg de Ca/cp + 400 UI de cholécalfiférol/ cp	42,20 DH
Sandocal®	Gluconate de calcium + carbonate de calcium	Sachets	500 mg/sachet	27,20 DH (boîte de 10) 78 DH (boîte de 30)

- La supplémentation calcique est de l'ordre de 1000 mg/j pour les sujets de moins de 70 ans, et de 1200 mg/j pour les sujets de plus de 70 ans et chez les femmes à partir de 51 ans.

3- Traitement non pharmacologique :

- Exposition solaire : Deux schémas sont proposés :
 - 5 à 10 minutes, tous les jours, bras et jambes exposés entre 10h et 15h au printemps, été et automne [103].
 - 10 minutes, trois fois par semaine, tête et bras exposés [104].

Rappelons par ailleurs que la production cutanée de la vitamine D diminue avec l'âge, et chez les sujets à peau pigmentée, nécessitant une exposition plus prolongée. L'utilisation d'écrans solaires et l'exposition derrière une vitre la rendent inefficace.

- Alimentation riche en Calcium et en vitamine D.

NB :

Il est recommandé de doser la 25(OH)D trois mois environ après la fin du traitement d'attaque et juste avant la prise suivante s'il s'agit de prises espacées. Ce dosage aidera à déterminer la posologie du traitement d'entretien, sa fréquence et les modalités d'administration [43].

C) L'HYPERVITAMINOSE D :

La vitamine D est une vitamine liposoluble, donc stockée dans le corps. Ce stockage explique que la vitamine D peut devenir toxique à haute dose, car l'excès va s'accumuler dans l'organisme, jusqu'à provoquer des problèmes de santé.

L'hypervitaminose D survient après administration de **trop fortes doses de vitamine D** ou de ses métabolites.

Les **doses massives sont toxiques** chez l'adulte et des doses de 1800 U.I /jour pourraient être toxiques chez les enfants.

Des anomalies fœtales ou un avortement peuvent aussi se produire en cas de prise de doses massives lors de la grossesse [39].

I) Les symptômes d'intoxication à la vitamine D :

Des quantités excessives de vitamine D dans le corps peuvent augmenter le niveau de calcium dans le sang .Ceci peut causer une variété de symptômes, y compris [105] :

- Fatigue;
- Perte d'appétit voire anorexie ;
- Perte de poids;
- Amaigrissement;
- Soif excessive;
- Arrêt de croissance;
- Polyurie;
- Déshydratation;
- Constipation ;
- Irritabilité, nervosité ;

- Acouphènes ;
- Faiblesse musculaire;
- Nausées, vomissements;
- Vertiges;
- Confusion, désorientation;
- Hypertension artérielle;
- Arythmies cardiaques.

Les signes biologiques d'hypervitaminose D sont [106]:

- Hypercalcémie;
- Hypercalciurie;
- Hyperphosphatémie;
- Hyperphosphaturie.

Des complications à long terme de l'hypervitaminose D non traitée comprennent [105]:

- Calculs rénaux;
- Insuffisance rénale;
- Perte osseuse excessive;
- Calcification (durcissement) des artères et des tissus mous ;
- Des anomalies du rythme cardiaque liées à l'hypercalcémie.

II) Causes de l'hypervitaminose D :

En dehors d'une hypersensibilité, des doses très fortes de vitamine D, au moins égales à une administration prolongée de 4000 UI/24h sont nécessaires pour entraîner une intoxication. Celle-ci s'accompagne de taux très élevés de 25(OH)D, supérieurs à 85ng/ml [107]. A ces taux, la 25(OH)D deviendrait directement active sur les récepteurs du calcitriol et entraînerait hypercalcémie et hypercalciurie, avec leurs conséquences pathologiques [108]. Une autre explication met en cause une augmentation de la saturation de la DBP par la vitamine D et la 25(OH)D [107].

Ces intoxications ne peuvent être le fait d'une production endogène anormale, mais sont toujours secondaires à des apports oraux excessifs, souvent liés à des erreurs dans la prophylaxie médicamenteuse [108].

L'hypervitaminose D apparaît aussi lors de la sécrétion ectopique de 1,25(OH)2D au cours de la sarcoïdose, de la tuberculose et des lymphomes, par synthèse anormale de 1,25(OH)2D par les macrophages au niveau des granulomes [16].

III) Traitement de l'hypervitaminose D :

Pour éviter tout surdosage, il faut tenir compte des **doses totales de vitamine D** en cas d'association de plusieurs traitements comportant cette vitamine, d'autant plus qu'elle est liposoluble et peut donc s'accumuler dans l'organisme.

Il faut donc surveiller la calciurie (taux de calcium dans l'urine) et la calcémie (taux de calcium dans le sang) régulièrement si c'est le cas. Mais s'il y a malgré tout surdosage, il faut alors **cesser l'administration de vitamine D**, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse et boire abondamment.

En l'absence de traitement rapide, les séquelles peuvent être irréversibles : lésions du cœur et des reins (néphrocalcinose) [106].



PARTIE II :
Les troubles dépressifs

LA DEPRESSION :

I) Introduction [109]:

Le fait de se sentir triste, d'être « déprimé », d'avoir des « idées noires » ou des difficultés à dormir ne veut pas forcément dire que l'on souffre de dépression. Les moments de cafard, de « blues », de doute ou de questionnement font partie de la vie. Au fil du temps et des événements, chacun de nous expérimente toute une gamme de sentiments, du plus triste au plus optimiste.

A l'intérieur de cette large palette d'émotions, la tristesse, le découragement et le désespoir représentent des expériences humaines normales.

Ces variations et ces baisses de l'humeur ne doivent pas être confondues avec ce qu'éprouve une personne dépressive.

Pour pouvoir parler de dépression, et donc de maladie, il faut :

- Que ces perturbations de l'humeur soient **multiples et bien caractérisées** ;
- Qu'elles se manifestent **de façon (quasi) permanente** pendant une **période supérieure à deux semaines** ;
- Qu'elles entraînent **une gêne importante** dans un ou plusieurs domaines de la vie quotidienne (difficulté ou incapacité de se lever, d'aller à son travail, de sortir faire ses courses ...).

Nous pouvons avoir l'impression de connaître cette maladie sans pour autant en avoir jamais été atteint. L'explication est simple : parmi la large gamme d'émotions et de sensations que nous éprouvons au cours de notre vie, certaines sont très douloureuses. Nous en concluons hâtivement qu'être dépressif consiste à ressentir plus fortement et plus longtemps de telles souffrances. Et cela nous incite à croire que nous pouvons facilement comprendre ce que vit une personne souffrant de dépression.

Mais la réalité est différente. En effet, avant leur entrée dans cette maladie, les personnes souffrant de dépression ressentent elles aussi un large éventail d'émotions, agréables ou douloureuses. Or toutes ces personnes disent que leur état au cours de la dépression est **très différent** de tout ce qu'elles pouvaient avoir connu auparavant.

Les émotions qu'elles éprouvent, les idées qui les traversent sont imprégnées d'une **souffrance morale permanente, plus insupportable** que toute autre souffrance déjà endurée. Autre différence avec les émotions habituelles de la vie, les personnes ont **l'impression d'être coupées de leur entourage**.

L'état dépressif se caractérise par un changement profond (une véritable rupture) par rapport au fonctionnement habituel. Trois éléments principaux sont typiques de cet état :

- Une **tristesse inhabituelle**, différente d'après les personnes qui souffrent de dépression de la tristesse normale (cette tristesse est particulièrement intense, elle n'est pas « directement » reliée à une cause, rien ne l'apaise, elle se mêle d'angoisse et d'un sentiment de « fatalité ») ;
- Une **perte d'intérêt et de plaisir** qui touche tous les domaines de la vie ;
- Une **association de plusieurs symptômes** durables qui entravent douloureusement la vie quotidienne.

II) Définition :

La dépression est un trouble de l'humeur : pour la comprendre nous allons d'abord définir l'humeur.

- Humeur :

La notion d'humeur dérive de la conception des Anciens selon laquelle notre vie psychique était gouvernée par 4 fluides : le sang, la bile, l'atrabile et la lymphe.

La définition la plus claire de l'humeur a été donnée par J. Delay en 1946 : « disposition affective fondamentale riche de toutes les instances émotionnelles et instinctives, qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur [110].

- Dépression :

La dépression est un état pathologique caractérisé par une humeur triste et douloureuse associée à une réduction de l'activité psychomotrice et à un désintérêt intellectuel [20].

En psychiatrie (manuel DSM – IV-TR) on considère généralement qu'une personne souffre d'une dépression quand elle présente une série de symptômes associant un état morbide, une tristesse généralisée qui envahit tous les champs de son existence, une perte d'intérêt ou de plaisir dans la plupart des activités et un ralentissement de l'activité intellectuelle et motrice. Tout cela quotidiennement pendant une période d'au moins deux semaines. Ce trouble de l'humeur concerne le dehors et le dedans : rien de ce qui vient du dehors ne cause du plaisir (anhédonie) et ce qui est dedans, le soi, est l'objet d'une dévalorisation intense, voire d'une véritable haine, ce qui entraîne un sentiment de culpabilité et incite à l'auto – punition avec un grand risque de suicide [111].

III) Historique :

La médecine grecque de l'Antiquité avait isolé sous le nom de mélancolie un état pathologique dans lequel on se plaît à reconnaître l'origine de notre actuelle dépression.

La santé était, pour les Grecs, l'expression de l'équilibre entre les quatre humeurs fondamentales de l'organisme : le sang, la lymphe, la bile jaune et la bile noire.

Esquirol, en 1820, dissocie l'ancienne mélancolie en deux syndromes, l'un défini par l'existence d'une « passion triste », qu'il propose de nommer lypémanie (du grec lupeo, je suis triste), l'autre marqué par l'existence d'un délire partiel appelé monomanie.

En 1851, Jean-Pierre **Falret** isole parmi les dépressions une maladie particulière, qu'il appelle folie circulaire, caractérisée par la présence chez le même malade, au cours de sa vie, d'épisodes dépressifs et maniaques.

Kraepelin, en 1900, définit clairement le statut nosographique de la psychose maniaco-dépressive. Pour cet auteur, la dépression peut être symptomatique d'une affection organique, ou être le résultat d'un traumatisme psychologique ou être en rapport avec un trouble constitutionnel de la personnalité appelé dysthymie.

L'apparition de l'électrochoc en 1938 et surtout des antidépresseurs en 1957 a transformé la prise en charge des patients déprimés.

La véritable rupture se produit en 1980 avec la publication de la nouvelle nosologie américaine, le DSM III. La perspective étiologique dominante est abandonnée au profit d'une conception purement syndromique. Reprise par la CIM 10, elle donne la définition moderne de la dépression [112].

L'année 2013 a vu l'arrivée de la nouvelle version du Diagnostic and statistical manual of mental disorders V (DSM V) publiée par l'American Psychiatric Association (APA). Prévues initialement pour 2012, cette parution a eu lieu en mai 2013, après 12 ans de gestation [113].

IV) Épidémiologie :

La dépression est l'une des maladies les plus répandues dans le monde, avec plus de 100 millions de personnes atteintes chaque année, dont 3 millions en France. La dépression peut survenir à tout âge, du jeune enfant à la personne âgée [114, 115]. Les femmes souffrent d'épisode dépressif majeur (EDM) plus fréquemment que les hommes, d'un facteur 1,5 à 3 selon des études considérées [116, 117, 118, 119].

Il s'agit d'un diagnostic extrêmement fréquent, comme l'ont montré de nombreuses études internationales et françaises, avec cependant des résultats chiffrés variables selon les critères des études considérées et les populations étudiées.

L'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) a publié une enquête en 2012 « La dépression en France (2005-2010) » [120]. Selon cette enquête, en 2010, 7,5 % des Français âgés de 15 à 85 ans ont souffert de dépression au cours des 12 derniers mois [120].

La prévalence de la dépression est présentée dans le **tableau VII** ci-dessous :

Tableau VII : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) en population générale en France à partir des Baromètre santé 2005 et 2010 [120].

2010	Ensemble (en %)	Hommes (en %)	Femmes (en %)
Total 15-75 ans	7,8 %	5,6 %	10,0 %
15-19 ans	6,4 %	3,7 %	9,3 %
20-34 ans	10,1 %	7,0 %	13,2 %
35-54 ans	9,0 %	7,3 %	10,7 %
55-75 ans	4,7 %	6,2 %	6,6 %

L'INPES indique en 2012 [120]:

- ✚ Parmi les femmes, le fait d'être au chômage augmente la probabilité de survenue d'un épisode dépressif caractérisé (EDC) (OR = 1,5) ; parmi les chômeuses, 17,5 % présentent les symptômes d'un tel épisode, contre moins de 10 % pour le reste de la population.
- ✚ Pour un homme, le fait de vivre seul (OR = 1,8), d'avoir subi des violences au cours des douze derniers mois (OR = 3,0) ou des violences sexuelles au cours de la vie (OR = 2,1) est fortement associé au risque d'EDC. La consommation quotidienne de tabac est également associée aux EDC chez les hommes.
- ✚ Les facteurs liés à l'enfance et les facteurs sociaux aux caractéristiques socio-démographiques dans la dépression ont été évalués dans une étude publiée en 2008 [121]. Le fait d'avoir subi des violences sexuelles, d'avoir été témoin de violences interparentales, d'avoir des parents ayant connu de longues périodes de chômage ou de graves difficultés financières apparaît fortement et indépendamment associé à la dépression.
- ✚ Par ailleurs, après ajustement sur ces caractéristiques individuelles, la dépression reste plus fréquente dans les quartiers classés en zone urbaine sensible.

Au Maroc, une personne sur quatre est touchée par la dépression. La prévalence est de 26,5% pour les troubles dépressifs. Ce trouble est plus fréquent chez les femmes (34,3%) que chez les hommes (20,4%). Il est également plus fréquent en milieu urbain (31,2%) qu'en milieu rural (21,8 %) [122].

Néanmoins, le taux général de prévalence de la dépression au Maroc reste plus élevé que chez ses voisins européens, en l'occurrence la France. C'est ce qui ressort d'une étude nationale de prévalence des troubles mentaux, réalisée en 2009, sous la houlette de Nadia Kadiri, Professeur de psychiatrie au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Ibn Rochd, en collaboration avec le ministère de la santé et l'OMS [2].

V) Les origines de la dépression :

Face à une dépression, on recherche souvent des explications, et les premières questions qu'on se pose sont : « *Pourquoi moi ? Que s'est-il passé ? À quoi est-ce dû ? Qu'ai-je fait ?* ».

Notre besoin de comprendre et de donner un sens à ce qui nous arrive est un processus naturel, en particulier à l'occasion d'expériences douloureuses. Il est alors fréquent d'avoir recours à des explications d'apparence vrai semblables. On évoque alors des **causes externes** (« *C'est parce que ça ne va pas dans mon travail* », « *Quand je n'aurai plus ces problèmes financiers, ça ira mieux* », « *J'ai besoin de rencontrer quelqu'un pour ne plus être seul(e)* »...) ou bien des **causes internes** (« *C'est de ma faute* », « *Je suis un(e) bon(ne) à rien* », « *Je n'ai jamais pu réussir comme les autres* »...).

Pourtant, ces **interprétations** sont le plus souvent très éloignées des « origines réelles » de la dépression. Elles constituent même souvent un frein au processus de soin et de guérison, en nous retenant de consulter un médecin. La dépression, comme la plupart des maladies psychiques, ne provient pas d'un facteur unique. Elle résulte au contraire d'un **ensemble de mécanismes de diverses natures, encore imparfaitement connus**.

On distingue habituellement les « facteurs » **biologiques, psychologiques** et **environnementaux** (liés à l'environnement social ou familial). Certains de ces facteurs interviennent très en amont de la dépression, ils « préparent le terrain », on parle alors de **facteurs de risque** (ou **facteurs de vulnérabilité**). Par exemple, le fait d'avoir des parents qui ont souffert de dépression augmenterait le risque d'être touché par la maladie. De même, le fait de vivre des événements traumatisants ou des conflits parentaux importants pendant la petite enfance serait associée à un risque accru de dépression dans la suite de l'existence.

D'autres facteurs interviennent juste avant la dépression, ils la « déclenchent » : on parle alors de **facteurs précipitants** [109].

1-Les facteurs biologiques :

La survenue des symptômes de la dépression est liée à une **perturbation du fonctionnement cérébral**. C'est bien le **fonctionnement du cerveau** qui est atteint, non sa structure.

Cette distinction est importante car elle permet de bien comprendre que cette maladie peut être **réversible**.

Ce dysfonctionnement du cerveau se traduit notamment par des **anomalies** dans la synthèse, la transmission et la régulation de certaines substances chimiques : les **neuromédiateurs** (ou **neurotransmetteurs**).

Il est difficile de savoir à l'heure actuelle si ces anomalies sont la cause initiale ou bien la conséquence de la dépression.

Quoi qu'il en soit, leur correction et la restauration du bon fonctionnement des neuromédiateurs sont indispensables. C'est la principale fonction des médicaments antidépresseurs. On sait aujourd'hui que la psychothérapie entraîne elle aussi ce type d'amélioration biologique si le dérèglement initial est modéré [109].

2- Les facteurs psychologiques :

Des mécanismes psychologiques particuliers sont également impliqués dans la dépression : sentiments de perte, conflits moraux, croyances négatives, mauvaise estime de soi (« *Je ne peux rien faire de bon* », « *Je ne vauds rien* »...).

Certains de ces mécanismes trouvent leur origine **dans l'enfance** (plus ou moins bonne qualité des premières relations avec les parents, premières expériences associées à un sentiment de perte, de solitude, d'impuissance, de culpabilité ou de honte...), d'autres peuvent être liés à des **éléments plus actuels** (traumatismes, deuils liés à la perte d'une personne, d'un idéal ou d'une image de soi).

Certains **styles de comportements** (sur les plans intellectuel, émotionnel, relationnel), ainsi que certains **modes de défense psychologiques** peuvent favoriser l'émergence et le maintien d'une dépression. Ainsi, certaines personnes souffrant de dépression expriment des **croyances négatives** (elles se croient par exemple « incapables » ou « indignes » de faire certaines choses...) ou n'envisagent que des perspectives pessimistes, à la fois pour le monde qui les entoure et pour elles-mêmes. Chez ces personnes, certains événements de la vie quotidienne, analysés sous leur angle le plus négatif, peuvent déclencher automatiquement des pensées dépressives, sans qu'il leur soit possible de faire appel à d'autres expériences plus positives.

Comme nous le détaillerons plus loin, c'est en agissant sur ces mécanismes psychologiques problématiques que la **psychothérapie** intervient sur la dépression [109].

3- Les facteurs liés à l'environnement social ou familial

Certains **événements de la vie** très perturbants ou un **stress excessif et permanent** peuvent favoriser l'apparition d'une dépression. Par exemple, la mort d'un être cher, la perte d'un travail, une rupture affective, des conflits familiaux ou sociaux, une maladie...

En plus des **facteurs précipitants** et des **facteurs de risque**, la présence ou l'absence de **facteurs de protection** dans l'environnement de la personne peut aussi jouer un rôle. Par exemple, la présence de personnes proches réconfortantes et valorisantes ou l'engagement dans des activités personnelles intéressantes peuvent protéger de la dépression ou favoriser la guérison. A l'inverse, l'absence de ces facteurs peut faciliter l'apparition (ou la réapparition) de la dépression [109].

VI) Physiopathologie de la dépression :

Les mécanismes biologiques de la dépression ne sont pas clairement établis à ce jour. Les hypothèses majeures, issues notamment des études animales et des observations indirectes tirées des interventions pharmacologiques, sont détaillées dans des revues de la littérature [123, 124] et synthétisées ci-dessous.

1) Neurochimie :

1.1 Hypothèse de la déficience en monoamines :

Dans le cerveau, l'information nerveuse circule sous forme de messages électriques au sein d'un circuit de neurones. Entre le neurone présynaptique et le neurone post-synaptique, les synapses constituent des zones d'échanges de l'information, sous forme de messagers chimiques : les neurotransmetteurs. Les monoamines, en particulier, sont des neurotransmetteurs dérivés d'acides aminés comportant un groupement éthylamine lié à un noyau aromatique.

On distingue principalement la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), dérivée du tryptophane, et les catécholamines qui sont la noradrénaline et la dopamine, dérivées de la tyrosine.

L'hypothèse de la déficience en monoamines est née à la fin des années 50, après avoir découvert que certains traitements, responsables d'une augmentation des concentrations en monoamines au niveau des synapses, avaient un effet antidépresseur [125].

Cette hypothèse suggère que, suite à un dysfonctionnement des systèmes de transmission monoaminergique, la diminution des niveaux de ces neurotransmetteurs (en particulier la sérotonine, la noradrénaline et dans une moindre mesure la dopamine) est un facteur causal de la dépression.

Les systèmes de transmission monoaminiques font intervenir de nombreux mécanismes pouvant entraîner un dysfonctionnement global (**Figure 8**). En voici une description générale :

Les monoamines sont synthétisées à partir de leur acide aminé précurseur sous l'action d'une enzyme (A).

- Les monoamines sont stockées au niveau du neurone présynaptique dans des vésicules (B), puis libérées dans la fente synaptique (C).
- Le contrôle de la concentration en monoamines dépend ensuite en premier lieu de leur fixation à des récepteurs spécifiques, localisés au niveau pré- et post-synaptique. Les récepteurs membranaires sont, pour la plupart, liés à une protéine G qui assure le transfert du signal du récepteur aux différents effecteurs intracellulaires (D).

Au niveau présynaptique, en particulier, la fixation des monoamines à leurs autorécepteurs (notamment 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B} pour la sérotonine et α_2 pour la noradrénaline), déclenche un mécanisme de rétrocontrôle permettant de réguler leur libération.

- En second lieu, la concentration en monoamines dépend de leur recapture par le neurone présynaptique grâce à l'existence de transporteurs spécifiques. Leur dégradation au niveau du neurone présynaptique est alors sous l'action de la monoamine oxydase A (MOA).

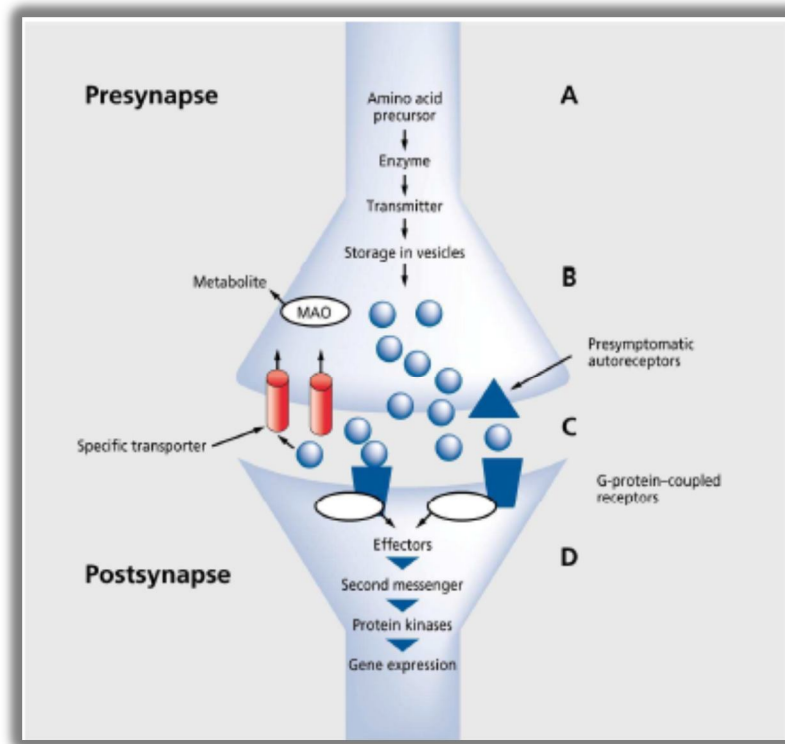


Figure 8 : Système de transmission monoaminique au niveau synaptique [67].

Les niveaux des neurotransmetteurs monoaminiques dépendent donc en premier lieu de l'apport en acides aminés essentiels dont ils sont issus. Les résultats d'une méta-analyse montrent que l'épuisement expérimental en acides aminés, et donc en monoamines, est associé à une détérioration significative de l'humeur mais ce, uniquement chez les patients ayant un antécédent familial d'épisode dépressif majeur ou chez ceux ayant eu un épisode dépressif majeur actuellement en rémission [126].

Aucune modification de l'humeur n'était retrouvée chez les individus sans antécédent familial et indemnes de dépression, suggérant que ce mécanisme pourrait être propre aux formes de dépression familiales ou récurrentes.

Les études post-mortems et génétiques ont d'autre part, suggéré une diminution de l'activité et de la densité des récepteurs à la sérotonine (notamment des récepteurs 5-HT1A) chez les individus déprimés [127].

L'hypothèse d'une hyperactivité de la MOA chez ces patients a également été proposée [128].

S'appuyant sur l'hypothèse de la déficience en monoamines, la grande majorité des traitements antidépresseurs actuels ont pour objectif l'augmentation des concentrations en neurotransmetteurs au niveau synaptique, c'est à dire en réduisant la recapture des monoamines par le neurone pré-synaptique et en augmentant la stimulation du neurone postsynaptique. Ils peuvent être classés en différents groupes selon leur mécanisme d'action spécifique sur les systèmes de transmission monoaminergique [129].

L'une des limites majeures de l'hypothèse mono-aminique réside toutefois en ce que les effets des antidépresseurs sont surtout marqués chez les patients dont la dépression est la plus sévère et qu'environ un tiers des patients déprimés ne répondent pas à ces traitements.

L'implication d'autres neuromédiateurs tels que l'acide γ -aminobutyrique (GABA) ou le glutamate, ont également été proposées [130].

1.2 Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) :

Les facteurs neurotrophes ou neurotrophiques forment une famille de protéines responsables de la croissance, de la survie et de la maturation des neurones. Parmi ces facteurs, les chercheurs se sont surtout intéressés au facteur neurotrophique cérébral (*brain-derived neurotrophic factor* ou BDNF), une protéine dimère particulièrement abondante au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral et impliquée dans la croissance axonale, la survie neuronale et la plasticité synaptique [131].

Il est possible de doser le BDNF, que l'on peut trouver dans le sérum, le plasma ou dans les plaquettes. Son expression diminuerait avec l'exposition au stress [132] et sa concentration sanguine serait plus faible chez les patients déprimés, comparés aux individus en bonne santé comme le suggère une méta-analyse [133].

Les niveaux de BDNF sanguins seraient en outre plus élevés chez les patients dépressifs traités par antidépresseurs, que les patients dépressifs non traités [133]. Ces observations ont poussé de nombreux auteurs à considérer le BDNF comme un « biomarqueur » potentiel de la dépression.

2) Hypothèse de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (ou axe du stress) :

En réponse à un stresser, l'information provenant des différentes régions cérébrales converge vers le noyau para ventriculaire de l'hypothalamus qui secrète alors la corticolibérine, ou CRH (*corticotropin-releasing hormone*). Celle-ci est capable de se lier à des récepteurs présents au niveau de l'hypophyse, et induit ainsi la sécrétion de l'hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine (ACTH) au niveau plasmatique (**Figure 9**). L'ACTH va ensuite stimuler des récepteurs présents dans le cortex surrénalien et induire la libération de cortisol dans le sang. Le taux de cortisol est dès lors régulé par un mécanisme de rétrocontrôle négatif qui s'exerce grâce aux récepteurs hypothalamiques de cette hormone et empêche la production excessive de CRH en amont.

Comparés aux patients non déprimés, des études ont montré que les patients déprimés ou les patients en rémission avaient des taux de cortisol salivaires plus élevés comparés aux individus n'ayant jamais connu d'épisode dépressif, notamment au réveil [134, 135]. Une hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien pourrait ainsi expliquer une plus grande vulnérabilité vis-à-vis de la dépression.

Il a d'autre part été suggéré que les patients souffrant de dépression majeure avaient un taux de cortisol plasmatique similaire à celui des individus non déprimés avant et pendant l'exposition à un stresser psychologique, mais qu'il présentaient un taux significativement plus élevé lors de la période de récupération (plus de 25 minute après l'exposition au stress) [136].

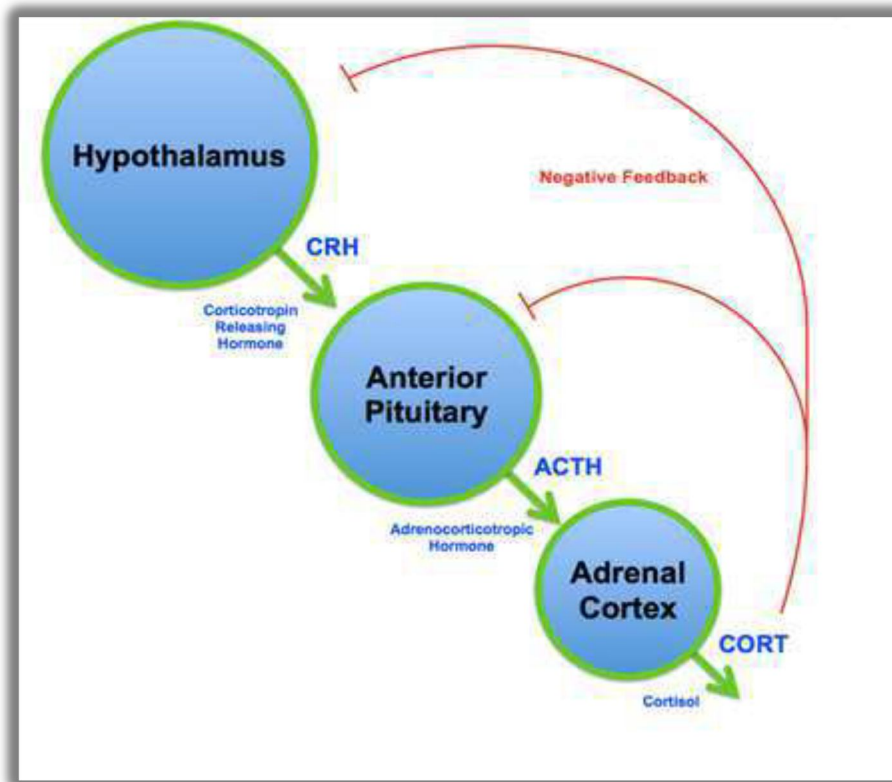


Figure 9: Schéma de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe du stress).

L'administration de dexaméthasone, un glucocorticoïde de synthèse, permet de mesurer l'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Elle agit au niveau pituitaire afin de réduire la production d'ACTH et donc de cortisol par le cortex surrénalien. Cependant, chez près de 50 % des patients souffrant de dépression sévère, on n'observe pas de diminution des niveaux de cortisol suivant l'administration de dexaméthasone, mettant ainsi en évidence un dysfonctionnement de l'axe du stress [137].

Cependant, la relation entre l'exposition au stress et les troubles de l'humeur n'est pas clairement établie et remet en partie en cause l'hypothèse de l'axe hypothalamo-hypophysosurrénalien. Un dysfonctionnement de cet axe ne serait apparent que chez environ 50 % des patients dépressifs [138].

Tandis que certains individus ne connaîtront qu'un seul épisode dépressif au cours de leur vie, chez d'autres, la dépression deviendra chronique ou récurrente.

Il est vraisemblable qu'une exposition précoce aux événements stressants soit susceptible d'influencer la réponse ultérieure au stress : les adultes victimes d'un traumatisme dans l'enfance pourraient ainsi avoir des concentrations en CRH particulièrement élevées au niveau cérébro-spinal [139], bien que ce résultat ne soit pas retrouvé dans toutes les études [140]. Chez les individus ayant des antécédents familiaux de troubles de l'humeur, la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, mesurée par les taux de cortisol, pourrait également être plus importante [141].

3) Dépression et inflammation :

En réponse à une infection ou à une pathologie, l'activation du système immunitaire conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci agissent au niveau du cerveau et modifient le comportement de l'individu qui manifeste alors des symptômes de la maladie (nausée, fatigue physique et mentale, etc.). L'inflammation est associée à de nombreuses maladies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète ou le cancer [142].

Il a également été montré que les facteurs de stress sont responsables de la production des cytokines au niveau du système nerveux central [143, 144], ce qui pourrait expliquer le lien entre la dépression et les pathologies chroniques sus-citées.

Comparés aux individus non déprimés, les patients atteints d'une pathologie chronique, comme les patients indemnes de ces pathologies mais souffrant d'un EDM, présentaient une élévation du niveau des marqueurs inflammatoires dans le sang et dans le liquide cérébrospinal [145].

Entre 20 et 50 % des patients traités par immunothérapie (interféron α) seraient également susceptibles de développer une dépression du fait de l'administration de ces cytokines [146, 147]. Les cytokines cérébrales pro-inflammatoires (en particulier les interleukines 1- β , 6 et le *tumor necrosis factor* TNF α) sont capables d'agir sur les cellules, y compris neurales, par le biais de récepteurs spécifiques et de moduler les différents mécanismes précédemment décrits. Elles ont en particulier la capacité d'interagir avec les systèmes de neurotransmission [148] ou avec l'axe du stress [149].

4) Dépression et cerveau :

Les **épisodes dépressifs majeurs** peuvent porter atteinte aux performances du cerveau et s'avérer neurotoxiques. A la longue un véritable ralentissement peut être observé constituant un handicap pour retourner à une vie normale. Cette atteinte du cerveau pourrait aussi contribuer à expliquer **le risque de rechute très élevé après un épisode dépressif majeur**. D'où l'importance de bien se soigner et de tout faire pour prévenir les rechutes [155].

L'anatomie du cerveau est beaucoup plus malléable qu'on croyait. Nos expériences, nos apprentissages, et même la qualité de notre environnement engendrent des changements aux cellules de notre cerveau tout au long de notre vie. Notre vécu peut donc modifier la structure de notre cerveau [156].

Les changements structurels du cerveau ont toujours été associés à la dépression clinique. Par exemple, une étude longitudinale de trois ans montre que des patients dépressifs présentent une réduction de la densité de la matière grise au niveau de l'hippocampe, du cingulaire antérieur, de l'amygdale gauche, et du cortex préfrontal dorso-médian droit. Au cours de ces 3 années, les patients en rémission ont présenté une réduction moindre, par rapport aux autres patients, au niveau de l'hippocampe gauche, du cingulaire antérieur gauche, du cortex préfrontal dorso-médian gauche, et de manière bilatérale dans le cortex préfrontal dorso-latéral [157, 158, 159].

La détérioration de la structure du cerveau s'accompagne du déclin des fonctions cognitives. Un ralentissement cognitif est habituellement observé ainsi qu'une baisse de vigilance, de flexibilité et d'attention partagée et continue. Il apparaît également que la gravité de la dépression et le déclin cognitif sont associés de façon significative avec le fonctionnement psychosocial. Les profils neurocognitifs individuels diffèrent en fonction du type et du degré des déficits cognitifs. Les fonctions exécutives, ainsi que l'apprentissage verbal et la mémoire, sont mieux préservées que la capacité à être attentif [157, 158, 159].

VII) Les symptômes de la dépression [109] :

La dépression entraîne un « **ralentissement** » dans tous les registres de la vie quotidienne : vie affective, fonctionnement intellectuel, forme physique, mécanismes vitaux et corporels (**Figure 10**). Ce « ralentissement » se décline en multiples symptômes qui persistent **pendant une longue durée** (au-delà de quinze jours).

La liste ci-dessous permet de repérer certains de ces symptômes, sachant qu'une même personne peut ne pas les ressentir tous.

Forme physique : se sentir à bout

Fatigue : même sans avoir fait d'efforts particuliers, la personne éprouve en permanence une sensation de manque d'énergie. Cette sensation omniprésente vient s'ajouter au découragement et à la douleur physique et morale. Une des caractéristiques de cette fatigue dépressive est que ni le repos ni le sommeil ne l'atténuent.

Ralentissement général : la dépression ralentit tous les gestes ; il faut donc plus de temps pour accomplir les tâches habituelles. On n'a pas la force. Les émotions, les pensées et les actions sont comme « engluées » par la maladie. Les mouvements du visage sont diminués, il en ressort une impression d'inexpressivité qui peut laisser croire à de l'indifférence. La parole est lente, traînante. La personne a le sentiment de ne plus être capable de réagir. Certaines fonctions du corps, comme la digestion, sont également ralenties.

Vie affective : être à plat

Tristesse intense : dans la dépression, la tristesse est particulièrement douloureuse, incompréhensible et envahissante, souvent accompagnée de pleurs sans motif et d'un sentiment de désespoir.

Incapacité à éprouver du plaisir : chez les personnes souffrant de dépression, les petits plaisirs de la vie (écouter de la musique, voir ses amis, lire son journal...) disparaissent. Tout paraît égal, terne, sans intérêt. La vie a perdu tout sens, tout goût, toute couleur.

Hypersensibilité émotionnelle : les personnes souffrant de dépression réagissent avec une grande sensibilité aux situations de la vie quotidienne (comme s'il manquait un « espace d'amortissement » entre elles et leur environnement). En même temps, elles peuvent avoir l'impression d'être vides, de ne plus éprouver d'émotions. C'est comme si elles étaient à la fois « anesthésiées » et hypersensibles.

Impressions d'abandon, d'inutilité, de solitude : ces impressions cohabitent avec le sentiment de ne pas être aimé des autres, de n'avoir rien à dire qui puisse les intéresser.

Anxiété : les **troubles anxieux** et la dépression renvoient à deux maladies différentes. Néanmoins, l'**anxiété** est un symptôme fréquent en cas de dépression. Cette peur sans cause évidente s'exprime aussi bien dans le corps (« boule » dans la gorge, gêne pour respirer, douleurs diverses, notamment dans le ventre) que dans la tête (peur « flottante », ruminations, sentiment de catastrophe imminente).

Fonctionnement intellectuel : voir tout en noir

Ralentissement intellectuel : en cas de dépression, il devient difficile de réfléchir, de trouver les mots, de parler avec fluidité. On a l'impression d'avoir la tête vide, que le monde est devenu trop compliqué, qu'on ne saura pas s'y adapter, y faire face. Il faut faire un effort très important pour accomplir des tâches qui, jusqu' alors, s'effectuaient naturellement, sans y penser.

Diminution de l'attention, de la concentration et de la mémoire : fixer son attention, ne pas se laisser distraire, retenir ce qu'on vient de lire... ces tâches deviennent très difficiles à accomplir lorsque l'on souffre de dépression.

Dévalorisation de soi et culpabilité : la personne qui souffre de dépression ne se sent bonne à rien ; elle se pense sans valeur ; elle s'accuse d'être responsable des événements pénibles qu'elle vit et des émotions désagréables qu'elle ressent. Cette impression lui paraît tellement définitive qu'il lui est difficile de demander de l'aide et de croire qu'un traitement peut changer quelque chose.

Pensées négatives : la personne analyse les événements de sa vie et les opinions des autres sous un angle systématiquement négatif. Ce pessimisme permanent retentit sur les proches et peut les décourager.

Pensées autour de la mort (la sienne, celle de ses proches ou la mort en général) : liées au sentiment d'inutilité et à la perte de plaisir déjà décrits, ces idées noires sont en fait « fabriquées » par la dépression et disparaissent à la guérison de la maladie. Les idées de suicide méritent dans tous les cas d'être signalées à un professionnel de santé.

Mécanismes du corps : tout se dérègle

Dégradation du sommeil : le sommeil est souvent mauvais, moins profond, très court et peu réparateur. Le petit matin est souvent marqué par un réveil précoce, avec impossibilité de se rendormir et une grande souffrance morale. Dans d'autres cas, le sommeil est en excès ; on parle de « sommeil refuge », comme si celui-ci correspondait à un besoin de « fuir ». Mais ce trop-plein de sommeil est insatisfaisant et plutôt abrutissant.

Altération de l'appétit : l'appétit est le plus souvent diminué (les aliments semblent sans goût, l'assiette paraît trop remplie). La préparation des repas devient une corvée, leurs horaires se font irréguliers, leur composition déséquilibrée. La perte de poids est souvent un signe important pour établir le diagnostic de dépression. A l'inverse, on observe parfois une augmentation de la prise d'aliments (surtout sucrés) pouvant conduire à une prise de poids.

Problèmes sexuels : la sexualité est une fonction à la fois très biologique et très relationnelle. Ces deux dimensions étant très perturbées dans la dépression, il est logique que la vie sexuelle soit affectée. Le désir sexuel de la personne peut disparaître, son plaisir s'estomper. La réalisation de l'acte sexuel devient alors difficile. En conséquence, le conjoint a parfois l'impression d'être délaissé, ce qui accentue la tension dans la vie de couple.

Symptômes physiques : la dépression peut s'accompagner de douleurs (maux de tête, souffrances dans les articulations, problèmes digestifs...) et de dérèglements de certains indicateurs ou fonctions du corps (tension artérielle, perturbation ou interruption des règles...).

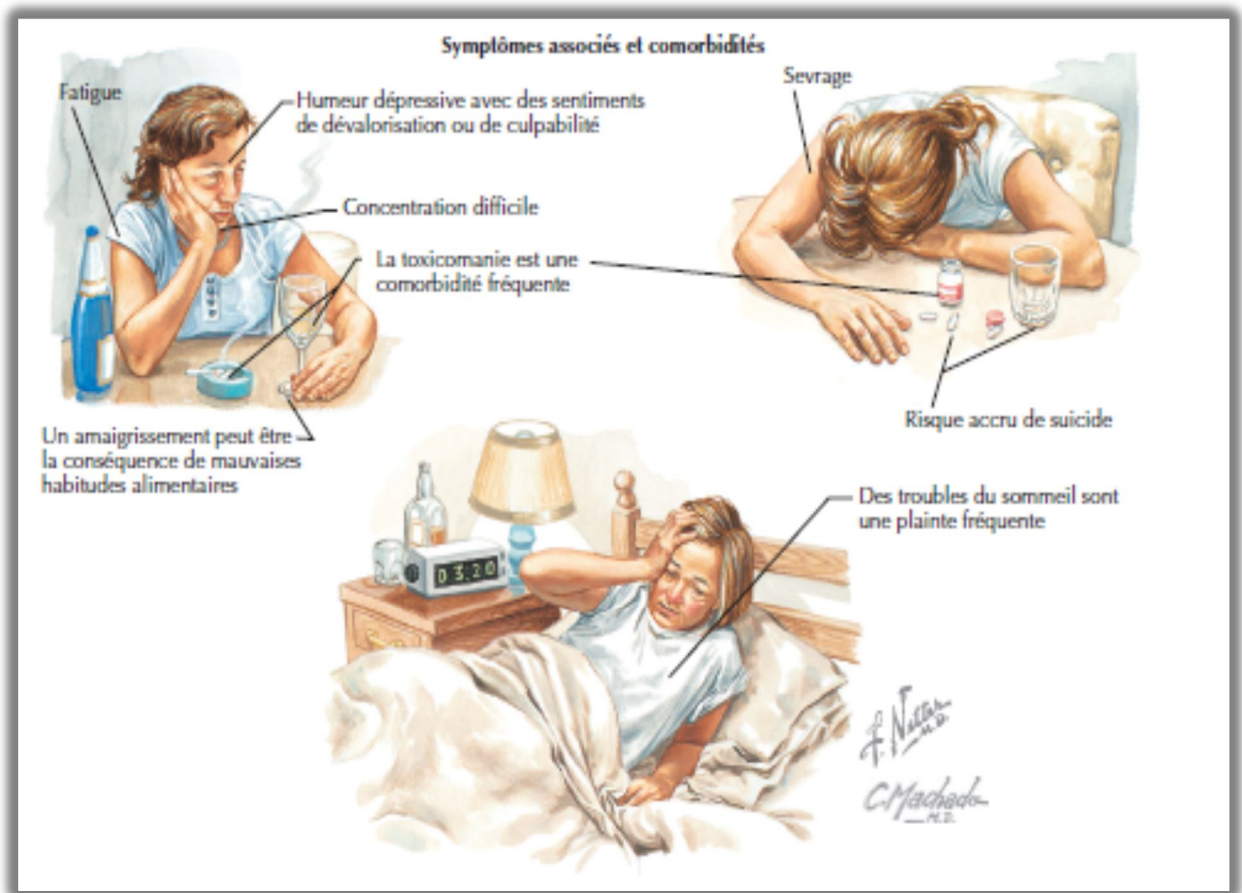


Figure 10 : Les symptômes de la dépression [150].

VIII) Les différentes formes de dépression [109] :

1-L'épisode dépressif caractérisé : la forme la plus fréquente :

La dépression se manifeste le plus souvent sous forme d'épisode(s) : on parle alors d'**épisode dépressif caractérisé** (ou d'**épisode dépressif majeur**).

Le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé est posé :

- ↪ Quand l'épisode dépressif dure suffisamment longtemps (**plus de quinze jours**) ;
- ↪ Quand, durant cette période, **chaque jour ou presque**, et **pendant la plus grande partie de la journée**, la personne dépressive se sent triste, sans espoir ou a perdu ses centres d'intérêt ;
- ↪ Quand cet état de souffrance profonde est associé à de nombreux autres symptômes décrits plus haut (**au moins 4**), qui ont des répercussions au niveau affectif, social, professionnel ou dans d'autres domaines importants de la vie.

L'épisode dépressif peut être plus ou moins sévère :

En fonction du nombre et de l'intensité des symptômes, la dépression sera plus ou moins sévère, la vie quotidienne plus ou moins perturbée. Lors des épisodes les plus graves, tous les types de symptômes sont présents et leurs effets dans la vie de tous les jours sont considérables.

Les incapacités et les perturbations relationnelles, professionnelles et sociales sont nombreuses. Dans les cas extrêmes, la personne ne parvient plus à prendre soin d'elle-même (se nourrir, s'habiller seule, conserver un minimum d'hygiène personnelle...) ou peut tenter de mettre fin à ses jours.

L'épisode dépressif peut être associé à certaines périodes de la vie ou de l'année

Saisons : l'épisode dépressif peut survenir régulièrement à des moments bien particuliers de l'année, apparaître par exemple chaque hiver pour disparaître au printemps. On parle alors d'**épisodes de type saisonnier**. Cette forme est cependant assez rare.

Maternité : c'est une période à risque. L'épisode dépressif après l'accouchement (**épisode dépressif du post-partum**) ne doit pas être confondu avec le **baby blues**. Ce dernier est un moment de doute passage, facilement surmontable, qui se caractérise par le sentiment d'être débordée, de ne pas comprendre les demandes de son bébé. Il se manifeste chez de nombreuses femmes (près de 50 % des accouchées) quelques jours après l'accouchement. L'épisode dépressif du post-partum est, lui, une véritable dépression qui répond à tous les critères de la maladie (durée, symptômes, conséquences) et qui débute dans le mois qui suit l'accouchement.

Deuil : au cours des semaines qui suivent la perte d'un être cher, il est courant de ressentir des symptômes dépressifs. Ceux-ci font partie du processus normal de deuil. On peut avoir recours à un professionnel de santé ou à toute autre personne pour en parler et « atténuer » la douleur du deuil. Mais le recours au professionnel de santé pour une prise en charge spécifique devient absolument **nécessaire** si les symptômes persistent sur une longue période (plus de deux mois) ou sont particulièrement « envahissants ».

Les caractéristiques de l'épisode dépressif peuvent varier en fonction de l'âge :

Enfants et adolescents : la plupart des caractéristiques de la dépression de l'adulte se retrouvent chez l'enfant et chez l'adolescent. Néanmoins, certains symptômes dépressifs peuvent être spécifiques à ces tranches d'âge.

- ✓ Chez l'enfant, la dépression peut se manifester à travers des comportements de retrait, d'absence ou au contraire d'irritabilité, d'agitation. Seule une écoute attentive et avertie de l'enfant par un professionnel pourra la mettre en évidence.
- ✓ Chez l'adolescent, la dépression peut se manifester au travers de comportements nuisibles pour leur santé : abus d'alcool, de drogues, de médicaments (**anxiolytiques, hypnotiques**), états d'agitation, violence verbale ou indifférence apparente.

Personnes âgées : la dépression (et le risque suicidaire) n'épargnent pas les personnes âgées, bien au contraire. Les symptômes de la maladie sont très semblables chez elles à ceux qu'on peut trouver chez les adultes plus jeunes mais la reconnaissance de la maladie peut être plus difficile à faire, en raison de la diminution de l'activité physique (et parfois intellectuelle). Pourtant, le fait d'être triste ou pessimiste ne doit pas être considéré comme normal lorsque l'on est âgé. Le traitement est aussi nécessaire et efficace à cette période de la vie que plus tôt. Il est donc nécessaire de se faire soigner.

La durée de l'épisode dépressif est variable :

Elle peut aller de quelques semaines à plusieurs mois, voire plusieurs années. La plupart des épisodes dépressifs durent moins de six mois.

Une guérison est possible, mais le risque de réapparition des symptômes est important :

Une guérison totale (disparition de tous les symptômes) et durable est possible. Mais le risque de réapparition de la maladie après guérison totale est très important (dans plus de 50 % des cas).

La réapparition des symptômes peut intervenir soit longtemps après le premier épisode, à l'issue d'une rémission (interruption) totale de plusieurs années, soit plus régulièrement, avec une rémission partielle entre les épisodes.

Dans certains cas, les périodes de rémission entre les épisodes peuvent devenir de plus en plus courtes. Cependant, lorsque la personne bénéficie de traitements et d'un suivi adéquats, le risque de réapparition des symptômes et la souffrance sont largement diminués. D'où l'intérêt d'une prise en charge précoce de la maladie.

Dans certains cas, la période dépressive s'étend sur plusieurs années :

On parle alors de **dépression chronique** ou, lorsque les symptômes sont un peu moins nombreux et un peu moins intenses, de **dysthymie**. Les personnes souffrant de dysthymie se décrivent comme tristes en permanence. Les symptômes les plus fréquents sont : une diminution d'intérêt et de plaisir qui provoquent une gêne ou un handicap dans la vie quotidienne ; des sentiments d'insuffisance, d'impuissance, de culpabilité ou des ruminations à propos du passé ; de l'irritation ou des colères excessives.

La personne souffrant de dysthymie peut avoir tendance à s'effacer, à se retirer des activités sociales ; au travail, elle peut présenter une diminution d'activité, d'efficacité et de productivité.

Avec les années, ces troubles deviennent comme partie intégrante de sa vie ou de sa personnalité. Elle dit : « *J'ai toujours été comme ça* », « *Je suis comme ça* ». Les professionnels de santé et les proches de cette personne courent aussi le risque d'être victimes de cette confusion entre fonctionnement habituel et dysthymie.

Cette maladie **commence souvent de façon discrète et précoce** (enfance, adolescence ou début de la vie adulte). Sa sévérité risque de s'accroître avec les années si elle n'est pas traitée.

2- Les troubles bipolaires: une forme qui alterne dépression et surexcitation

Des épisodes dépressifs peuvent aussi survenir dans le cadre d'un « trouble de l'humeur » appelé **trouble bipolaire** (ou **maladie maniacodépressive**). Dans ce cadre, l'épisode dépressif peut précéder ou suivre un « **épisode maniaque** », période de surexcitation et d'euphorie excessive qui est une forme « inversée » de la dépression. Au cours d'un tel épisode, le ralentissement dépressif est remplacé par de l'excitation et de l'agitation, le pessimisme et la tristesse font place à un **optimisme irréaliste** et une **familiarité déplacée**.

La personne est envahie par un besoin excessif de parler, de bouger. Elle ne ressent plus le besoin de dormir et peut dans certains cas avoir des idées délirantes (par exemple, qu'elle est invincible, qu'elle a des pouvoirs extraordinaires...). Cet état provoque des conduites insouciantes ou irresponsables (par exemple des dépenses délirantes), des attitudes déplacées susceptibles d'entraîner des **dégâts considérables** pouvant persister même après la guérison.

L'épisode maniaque n'est pas à prendre à la légère : c'est une « **urgence psychiatrique** », en raison des risques que la personne fait courir à elle-même et parfois aux autres. La personne peut par exemple être mise temporairement sous sauvegarde de justice, afin de la protéger des actes inconsidérés qu'elle pourrait commettre. Le traitement de cette maladie chronique est très spécifique, et différent de celui de la dépression.

IX) Diagnostic de la dépression :

A ce jour, deux classifications sont couramment utilisées par les chercheurs et praticiens : la Classification Internationale des Maladies (CIM) et le *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM). Toutes les deux privilégient une approche catégorielle des maladies. La CIM est actuellement éditée par OMS et regroupe l'ensemble des troubles somatiques et psychiques.

Le DSM est la classification standard des troubles mentaux utilisés par les prestataires de santé mentale aux États-Unis. Il contient une liste de critères de diagnostic pour chaque trouble psychiatrique reconnu par le système de soins de santé américain.

En mai 2013, l'American Psychiatric Association (APA) a annoncé que *le DSM-V*, la nouvelle édition du *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, incorpore d'importants progrès scientifiques dans plus précisément l'identification et le diagnostic des troubles mentaux. [151].

Les troubles dépressifs incluent, dans cette nouvelle édition sont [152] :

- Le trouble dépressif caractérisé ;
- Le trouble dépressif persistant ;
- Le trouble dysphorique prémenstruel ;
- Le trouble disruptif avec dysrégulation de l'humeur ;
- Le trouble dépressif induit par une substance ou un médicament ;
- Le trouble dépressif dû à une autre affection médicale ;
- Le trouble dépressif non spécifié ;
- Autre trouble dépressif spécifié.

► *Selon le DSM-V :*

1-Critères diagnostiques d'un épisode dépressif caractérisé :

Les critères suivants sont ceux du DSM-V tel que proposés par l'APA. Ceux-ci diffèrent principalement des critères retrouvés dans le DSM-IV-tr par le retrait du critère d'exclusion du deuil et par l'ajout d'une note à ce sujet (voir en **annexe 1** la définition de l'épisode dépressif caractérisé selon CIM 10) [153].

A. Au moins cinq 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. **NB** : Ne pas inclure des symptômes qui sont manifestement imputables à une affection générale.

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (sentiment de tristesse ou vide) ou observée par les autres (pleure ou est au bord des larmes). **NB** : Eventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (exemple : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. **NB** : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6. Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
9. Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

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

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

NB : Les critères A à C caractérisent l'épisode dépressif majeur (*ou épisode dépressif caractérisé*).

NB : La réaction à une perte significative (par exemple : décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévères) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notées au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un épisode dépressif caractérisé associé à la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée.

Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

Pour constituer un trouble dépressif majeur, les critères D et E doivent s'y ajouter :

D. L'occurrence de l'épisode dépressif caractérisé n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque [153].

2 -Critères diagnostiques du trouble dépressif persistant :

Le trouble dépressif persistant intègre deux diagnostics du DSM-IV : la dépression majeure (caractérisée) chronique et le trouble dysthymique.

A. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, plus d'un jour sur deux pendant au moins deux ans, signalée par le sujet ou observée par les autres.

B. Quand le sujet est déprimé il présente 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. Sentiments de perte d'espoir.

C. Au cours de la période de deux ans (un an pour les adolescents) de perturbation thymique, le sujet n'a jamais eu de période de plus de deux mois consécutifs sans présenter les symptômes des critères A et B [154].

3 -Critères diagnostiques du trouble dysphorique prémenstruel :

A .Au cours de la plupart des cycles menstruels, au moins 5 des symptômes suivants ont été présents lors de la dernière semaine avant le début des règles; ils ont commencé à s'améliorer au cours des premiers jours après le début des règles et ils deviennent minimales voire absents dans la première semaine après les règles.

B. Un (ou plus) des symptômes suivants doit être présent :

- Labilité émotionnelle marquée ;
- Colère ou irritabilité marquée ou augmentation des conflits interpersonnels ;
- Humeur dépressive marquée, sentiments de désespoir ou autodépréciation ;
- Anxiété marquée, tension, impression d'être noué ou tendu.

C. Un ou plus des symptômes suivants doit de plus être présent pour atteindre un total de 5 symptômes en tout (avec les critères B ci-dessus).

- Diminution de l'intérêt pour les activités habituelles ;
- Difficultés subjectives à se concentrer ;
- Léthargie, fatigabilité excessive ou perte d'énergie marquée ;
- Symptômes physiques tels que tension ou gonflement des seins, douleurs articulaires ou musculaires, impression d'«enfler» ou prise de poids.

NB : Les symptômes des critères A à C doivent avoir été présents dans la plupart des cycles menstruels de l'année écoulée.

D. Les symptômes s'accompagnent de détresse cliniquement significative ou interfèrent avec le travail, l'activité scolaire, les activités sociales habituelles ou les relations avec les autres (par exemple évitement des relations sociales, diminution de la productivité ou de l'efficacité au travail, à l'école ou à la maison).

E. La perturbation ne correspond pas seulement à l'exacerbation des symptômes d'un autre trouble comme un trouble dépressif caractérisé, un trouble panique, un trouble dépressif persistant (dysthymie) ou un trouble de la personnalité (bien qu'elle puisse se surajouter...)

F. Le critère A doit être confirmé par des évaluations prospectives quotidiennes pendant au moins deux cycles symptomatiques.

NB : Avant cette confirmation le diagnostic peut être porté à titre provisoire.

G. Les symptômes ne sont pas attribuables aux effets physiologiques d'une substance (par exemple une substance donnant lieu à abus, un médicament, un autre traitement) ou à une autre affection médicale (par exemple une hyperparathyroïdie) [154].

4 - Critères du trouble disruptif avec dysrégulation de l'humeur :

A. Accès de colère récurrents sévères qui se manifestent sur le plan verbal et/ou comportemental (par exemple : agressions physiques de personnes ou d'objets) grossièrement hors de proportion en intensité et en durée avec la situation ou ce qui l'a provoquée.

B. La réponse ne correspond pas au stade du développement.

C. Les accès de colère surviennent en moyenne trois fois par semaine ou plus.

D. L'humeur entre les accès de colère est irritable de façon persistante ou en colère la plupart du temps, presque tous les jours, perceptible par les autres (par exemple : parents, professeurs, copains).

E. Les critères A- D ont été présents depuis au moins 12 mois. Tout au long de cette période, la personne n'a jamais été sans les symptômes de A à D durant plus de trois mois consécutifs.

F. Les critères A à D se manifestent au moins dans deux situations (à la maison, à l'école ou en compagnie des copains) et ont une intensité sévère dans au moins une de ces situations.

G. Le diagnostic ne doit pas être fait initialement avant l'âge de six ans ou après l'âge de 18 ans.

H. D'après les antécédents ou l'observation les manifestations débutent avant l'âge de dix ans.

I. Il n'y a jamais eu de période durant plus d'un jour durant laquelle l'ensemble des critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque ont été réunis (à l'exception de la durée).

J. Les comportements ne surviennent pas exclusivement au cours de l'évolution d'un épisode dépressif caractérisé et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (par exemple un trouble du spectre autistique, un état de stress post-traumatique, une anxiété de séparation ou un trouble dépressif persistant (dysthymie) [154].

X) Les facteurs de risque :

La présence simultanée d'un trouble dépressif et d'autres affections psychiatriques (en, particulier anxiété et abus de substances) est fréquente et doit toujours être envisagée.

Une maladie somatique, éventuellement associée à la dépression, doit évidemment être systématiquement recherchée.

La suite de l'anamnèse sera ciblée à la recherche des facteurs de risque et des antécédents de dépression.

Somatiques: maladies graves ou chroniques (affections cardio-vasculaires, séropositivité HIV, dialyse, cancers, maladies neurologiques telles que le parkinson ou les AVC avec séquelles invalidantes) ;

Psychiatriques : antécédents dépressifs, tentatives de suicide, troubles anxieux, troubles cognitifs (démence,...), autres troubles psychiatriques ;

Abus de substances et d'alcool : car ces derniers ont un effet dépressiogène (dans 43% des cas, la dépression, chez les patients alcoolo-dépendants, est secondaire à leur addiction).

Prise des médicaments : la dépression peut être un effet secondaire des médicaments (psychotropes, β -bloquants, corticoïdes, contraceptifs, interféron).

Familiaux et relationnels : perte d'un proche, divorce, rupture amoureuse. Notons que le deuil est une réaction normale si elle ne persiste pas au-delà de 6 mois.

Socioprofessionnels : isolement, précarité, perte d'emploi, chômage, migration, victimes de violence.

Grossesse : le risque de dépression est particulièrement élevé dans les 4 semaines qui suivent l'accouchement (entre 3 et 20 % des grossesses) [160].

Carence nutritionnelle : un déficit en vitamine B6 (surtout chez les femmes prenant des contraceptifs oraux), vitamine B12 (surtout chez les personnes âgées et celles qui consomment beaucoup d'alcool), vitamine D, acide folique, fer, acides gras oméga-3 ou certains acides aminés pourrait engendrer une dépression [161].

XI) Prévention de la dépression :

Pour éviter de sombrer dans la dépression, il peut suffire de modifier son rythme de vie : apprendre à se faire plaisir, s'ouvrir vers son entourage, ne pas se surcharger ou faire des projets irréels, faire de l'exercice régulièrement, dormir suffisamment, manger de façon équilibrée, éventuellement adopter un animal domestique.

D'autres moyens peuvent prévenir la dépression et surtout éviter les rechutes :

- Chercher une aide ponctuelle auprès d'un psychologue, d'un psychothérapeute ou d'un travailleur social ;
- Apprendre à mieux se connaître et entreprendre des projets ;
- Reconnaître et surmonter ses peurs ;
- S'assurer d'un apport quotidien suffisant en éléments nutritifs (vitamines et minéraux). Un médecin nutritionniste ou une diététicienne peuvent aider à établir un régime approprié à chaque patient ;
- Poursuivre les traitements prescrits jusqu'à la guérison définitive, les arrêter progressivement avec l'accord du médecin [162].

XII) Traitements de la dépression:

Aujourd'hui, il existe trois stratégies principales pour traiter la dépression: la chimiothérapie, l'électroconvulsivothérapie (ECT) et la psychothérapie.

Le choix entre ces trois techniques s'effectue en fonction de 5 critères principaux:

- La rapidité d'action;
- L'efficacité;
- La présence de symptômes psychotiques graves;
- Les effets néfastes des traitements;
- Le coût.

Dans les dépressions sévères, il peut être nécessaire d'utiliser temporairement des méthodes contraignantes comme l'hospitalisation, la surveillance continue du patient, et ceci afin de protéger le patient contre sa propre violence ou vis à-vis des décisions irréversibles qu'il pourrait prendre. Les médicaments et l'ECT sont alors les traitements les plus efficaces à court terme, mais au long cours, les thérapies sociales et psychologiques peuvent avoir de bons résultats pour réduire les risques de rechute. De même, dans le cas des dépressions réactionnelles, la psychothérapie reste la technique la plus efficace [163].

1- La psychothérapie:

Tout comme les médicaments, le traitement psychologique est un autre pilier principal du traitement de la dépression.

La psychothérapie est la forme la plus courante du traitement psychologique. Elle implique deux éléments principaux : la parole et la coopération.

Il existe plusieurs types de psychothérapies validées, y compris la thérapie cognitivo-comportementale, la psychothérapie psychodynamique, la thérapie de soutien et les approches basées sur la pleine conscience.

Thérapie cognitivo-comportementale :

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est un type de thérapie comportementale qui s'est avéré être efficace pour traiter la dépression. Elle s'appuie sur le concept que les émotions négatives découlent de pensées nuisibles et entraînent des comportements négatifs, menant ainsi à une « spirale descendante ». La TCC peut commencer par des exercices pour apprendre à structurer ses journées et pour augmenter ses activités journalières. Plus tard, la TCC apprend au patient comment identifier les pensées nuisibles, comment les contester et comment les remplacer par des pensées plus utiles. Une autre partie importante de la thérapie est d'apprendre plus sur le trouble (psychoéducation). De tels changements ont un effet positif sur l'humeur qui fait boule de neige et qui rend les événements externes de la vie plus faciles à gérer. En TCC, le client et le thérapeute coopèrent de manière active et apprennent l'un de l'autre. D'habitude, elle consiste en une ou deux séances par semaine. En tout, le traitement consiste en environ 25 jusqu'à 80 séances au maximum (environ 3 mois à une année) [164].

Psychothérapie psychodynamique :

La psychothérapie psychodynamique est basée sur les connaissances issues de la psychanalyse. Elle a des hypothèses similaires concernant les causes des troubles psychiatriques, notamment qu'ils résultent des problèmes émotionnels dans notre inconscient. Contrairement à la psychanalyse, ce type de psychothérapie aborde de préférence les conflits internes actuels et les relations du client avec d'autres personnes. Le traitement se fait en position assise et le thérapeute et le client ont un contact visuel. Le thérapeute peut avoir une approche allant de passive à participative et donnant une structure. D'habitude il y a une ou deux séances par semaine. En tout, le traitement peut être bref et consister de 16 à 24 séances, ou il peut être prolongé et consister de 50 à 100 séances ou plus [164].

La thérapie de soutien :

Certains psychothérapeutes utilisent une approche de soutien non-directive, soit seule, soit en combinaison avec d'autres approches thérapeutiques. L'approche de soutien est également utilisée de manière régulière par d'autres professionnels de la santé. Ce type de thérapie vise à créer une atmosphère de soutien pour que le client puisse résoudre ses problèmes. Pour cela, le thérapeute écoute attentivement la personne et l'encourage d'une manière bienveillante et respectueuse à parler de sa situation et de rechercher des solutions possibles. Ce type de thérapie peut aider à rassurer et à renforcer le client, mais son efficacité à long terme pour le traitement de la dépression n'a pas encore été démontrée.

Approches basées sur la pleine conscience :

Alors que la TCC et les approches psychodynamiques ciblent le changement de schémas liés à la dépression, les approches basées sur la pleine conscience aident la personne à développer une approche plus observatrice et non-réactive par rapport à ses pensées et ses émotions. La thérapie cognitive basée sur la pleine conscience (TCPC) et la réduction de stress basée sur la pleine conscience (RSPC) sont des exemples de cette approche. Tout comme la TCC, les approches basées sur la pleine conscience abordent la nature automatique des pensées et des émotions négatives dans la dépression et cherchent à les éliminer. La TCPC s'est avéré comme étant particulièrement efficace pour les personnes souffrant d'une dépression récurrente [164].

La psychothérapie est un traitement **toujours pertinent** en cas de dépression, quel que soit le type de dépression, son niveau de sévérité ou son ancienneté. Elle peut être utilisée **seule** (dans le cas d'épisodes dépressifs d'intensité légère) ou **conjointement aux médicaments antidépresseurs** ou à d'autres traitements.

En cas de dépression sévère en phase active, un soutien psychologique sera proposé, mais le travail de psychothérapie ne pourra débuter qu'une fois l'intensité de la souffrance diminuée par le traitement médicamenteux.

Dans de nombreux cas, la psychothérapie **peut conduire à la guérison complète et durable**. Dans d'autres cas, elle procure une amélioration des symptômes dépressifs et anxieux, ainsi qu'une diminution de la fréquence des épisodes dans les cas de dépressions « récidivantes ». Dans tous les cas, la psychothérapie contribue de façon significative à **l'amélioration de la condition et de la qualité de vie** de la personne [109].

2- Les médicaments antidépresseurs :

Depuis les années 1950, on a découvert plusieurs familles d'antidépresseurs (Figure 11). D'abord, les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) sont les premiers antidépresseurs utilisés à partir de 1950 (tels que la phénelzine) qui augmente la concentration en sérotonine en inhibant les monoamines oxydases chargées de sa dégradation. Mais, les IMAO ont des effets indésirables graves comme les interactions avec d'autres médicaments. Les IMAO ont été remplacés rapidement par les antidépresseurs tricycliques (ATC) comme l'imipramine.

Les ATC peuvent augmenter les concentrations de neurotransmetteurs (la sérotonine, la noradrénaline ou la dopamine) par inhibition de la recapture présynaptique de ces monoamines. Les ATC ont aussi des inconvénients: un long délai d'action (4 à 6 semaines), et une altération des rythmes cardiaques etc. Enfin, les chercheurs ont développé d'autres antidépresseurs, moins toxiques que les ATC.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) élèvent la concentration de sérotonine dans la synapse en inhibant sélectivement sa recapture présynaptique.

En clinique, les ISRS sont largement utilisés pour le traitement de la dépression et des troubles anxieux. Jusqu'à aujourd'hui, de nouveaux antidépresseurs sont apparus régulièrement sur le marché comme, par exemple, les inhibiteurs du recapture mixte de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline (ISRN), et l'agomélatine, antidépresseur ayant un mécanisme d'action original, puisque c'est à la fois un agoniste des récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2, et un antagoniste des récepteurs de la sérotonine de type 5-HT_{2C} [165].

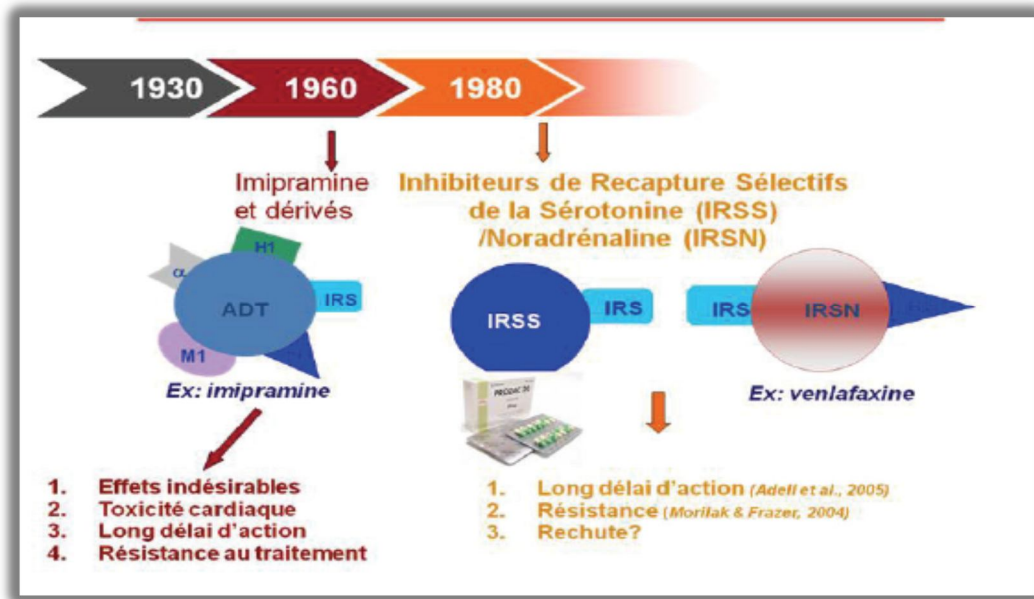


Figure 11 : Chronologie de la découverte des principaux traitements antidépresseurs, leur mécanisme d'action et leurs inconvénients [165].

Les médicaments antidépresseurs sont répartis en cinq classes :

- ✚ Les **antidépresseurs tricycliques (ATC)** : ils bloquent la recapture de la noradrénaline (NA) et de la sérotonine (5-HT) et comprennent : l'amitriptyline (Laroxyl[®]), la clomipramine (Anafranil[®]), l'imipramine (Tofranil[®]), la nortriptyline (Nortrilen[®]).
- ✚ Les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** : réduisent la recapture de la sérotonine par les neurones présynaptiques et maintiennent ainsi des niveaux synaptiques de sérotonine plus élevés. Les ISRS comprennent le citalopram (Seropram[®]), l'escitalopram (Seroplex[®]), la paroxétine (Deroxat[®]), la fluoxétine (Prozac[®]), la fluvoxamine (Floxyfral[®]), la sertraline (Zoloft[®]).
- ✚ Les **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)** : agissent en inhibant la recapture de ces deux monoamines. Ils intègrent la duloxétine (Cymbalta[®]), la desvenlafaxine, la venlafaxine (Effexor[®]).

- ✚ **Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) :** ils inhibent les deux sous-types A et B de la MAO, une enzyme impliquée dans la principale voie catabolique de la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline. Ils sont à l'origine d'interactions potentiellement graves avec certains aliments et médicaments, les IMAO classiques tels que le tranlycypromine (Parnate®) sont donc rarement prescrits aujourd'hui.
- ✚ **Autres antidépresseurs** aux modes d'action variés existent tels que les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine (bupropion), des antagonistes inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la vilazodone un agoniste, agoniste partiel et antagoniste des récepteurs aux monoamines, la mirtazapine, un agoniste sérotoninergique et dopaminergique, etc [166].

Les antidépresseurs sont également classés selon leur action stimulante ou sédativ. Cette classification repose essentiellement sur les observations faites par les praticiens au cours des années. Ces effets sédatifs ou stimulants varient selon les substances, les patients et les types de dépression. Une dépression entraînant des insomnies peut être soignée par des antidépresseurs sédatifs, alors qu'une dépression provoquant une durée du sommeil anormalement importante (hypersomnie) peut justifier l'utilisation d'un antidépresseur stimulant [167].

Les médicaments antidépresseurs ciblent en général les neurones à sérotonine et/ou noradrénaline et/ou dopamine. Ils stimulent la neurotransmission monoaminergique par divers mécanismes. Leur efficacité n'est pas immédiate: l'amélioration des symptômes s'observe le plus souvent après 3 semaines de traitement, parfois plus [168].

Le traitement pharmacologique se fait en trois phases (**Figure 12**) :

Le traitement aigu des états dépressifs :

Cette phase du traitement a pour but d'obtenir une rémission des signes et des symptômes (rémission partielle ou totale). Elle dure en général entre 2 à 8 semaines, qui correspondent au délai d'action des antidépresseurs tenant compte des variabilités

individuelles. Cette phase du traitement est délicate, les effets secondaires se manifestent rapidement, et nécessite des visites régulières. Un soutien psychologique est recommandé. On observe en général 10 à 15 % d'arrêt du traitement dans les 3 premières semaines. 20 à 30 % des patients ne répondent pas au traitement [111].

La phase de continuation :

Si une rémission est obtenue durant la phase aiguë, la suite du traitement consiste à consolider la rémission afin d'arriver à la guérison de l'état dépressif après 6 mois de traitement. Les rechutes (réapparition des symptômes du même épisode) sont fréquentes (60%). La continuation du traitement instauré en phase aiguë permet de minimiser considérablement le risque de rechute. Le traitement doit idéalement être continué à la même dose [111].

La phase de maintenance :

L'objectif est ici de maintenir la guérison au-delà des 6 mois. Il s'agit de prévenir la survenue d'un nouvel épisode dépressif. La maintenance du traitement est recommandée pour les patients ayant présenté plus de 3 épisodes dépressifs par le passé ou encore pour les états dépressifs d'évolution chronique. Dans certains cas, le traitement sera maintenu plusieurs années voir à vie [111].

En présence de dépression résistante diverses stratégies sont proposées pour améliorer l'efficacité :

- Optimisation (vérifier la pertinence du choix de l'antidépresseur) ;
- Substitution (d'un antidépresseur par un autre) ;
- Potentialisation (exemple avec le lithium) ;
- Association (exemple d'un IMAO avec un antidépresseur tricyclique).

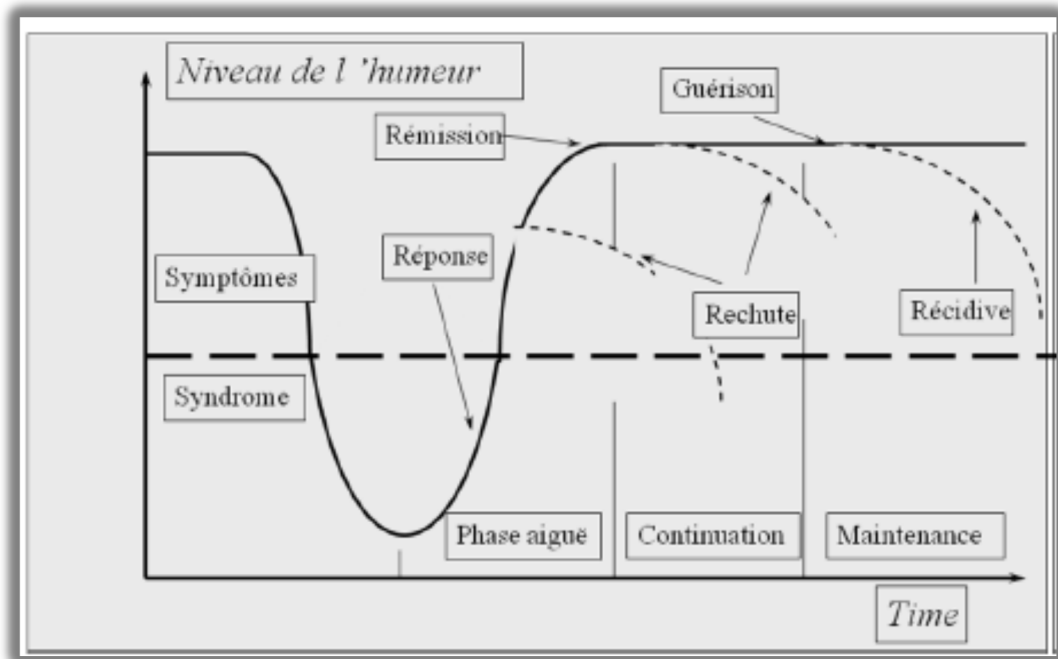


Figure 12: Les différentes phases du traitement de la dépression [169].

Conduite du traitement par antidépresseurs dans les épisodes dépressifs [219]:

- 1) Poser le diagnostic de dépression.
- 2) Bilan pré-thérapeutique : Recherche des contre-indications aux différents antidépresseurs :
- 3) Critères de choix de l'antidépresseur :

✚ Efficacité :

Les antidépresseurs les plus efficaces sont les antidépresseurs imipraminiques. Ils doivent autant que possible être choisis dans les dépressions les plus sévères. La règle des 3 tiers doit être retenue pour les antidépresseurs en générale : 1/3 de réponse complète, 1/3 de réponse partielle et 1/3 de non-réponse.

✚ Propriétés collatérales :

Les antidépresseurs plutôt sédatifs doivent être prescrits dans les dépressions "anxieuses" alors que les antidépresseurs stimulants doivent être choisis dans les dépressions "ralenties".

✚ Tolérance et maniabilité :

Les antidépresseurs ayant la meilleure tolérance et la meilleure maniabilité sont les IRS et les IRSN.

✚ Pathologies psychiatriques associées :

L'existence d'un trouble obsessionnel compulsif, d'un trouble de panique associé devra faire choisir un antidépresseur efficace dans cette indication.

✚ Antidépresseurs antérieurement prescrits :

Un traitement efficace lors d'un épisode antérieur devra être choisi en priorité.

4) Voie d'administration :

La voie orale est la plus fréquemment utilisée. Toutefois, la voie IM ou IV lente peut être utilisée dans certains cas, notamment de dépressions sévères : elle garantit l'observance du traitement et permet de réduire au minimum le délai pharmacocinétique d'action des antidépresseurs.

5) Doses :

La molécule choisie doit être prescrite à doses efficaces : pour les imipraminiques, 150mg/jour atteints progressivement en 3 jours ; pour les autres médicaments, se référer aux **tableaux VIII**.

6) Cinétique d'amélioration des symptômes :

Les symptômes s'améliorent progressivement :

✚ J1-J3 : anxiété et sommeil.

✚ J7 : ralentissement psychomoteur.

✚ J10 à J20 : humeur en elle-même.

Le risque de syndrome de levée d'inhibition est lié à l'amélioration du ralentissement psychomoteur alors que l'humeur reste dépressive (J7 à J10-J20) : il s'agit d'une période à risque de passage à l'acte suicidaire.

7) Traitement associés :

Les anxiolytiques et hypnotiques (benzodiazépines, antihistaminiques ou neuroleptiques) peuvent être coprescrits avec les antidépresseurs en début de traitement

- Pour traiter l'anxiété, les troubles du sommeil avant qu'ils ne soient améliorés par les antidépresseurs.
- Pour prévenir le syndrome de levée d'inhibition.

Ils devront être interrompus progressivement dès que possible.

8) Surveillance du traitement :

Efficacité :

En se basant sur la cinétique d'amélioration des symptômes citée plus haut.

Tolérance :

Essentielle surtout avec les imipraminiques.

Fondamentale pour l'observance.

Observance :

La première cause d'inefficacité d'un traitement antidépresseur est la mauvaise observance, elle-même fonction de la tolérance.

- Intérêt des taux sériques d'imipraminiques

La mesure des taux sériques d'imipraminiques est utile dans trois circonstances :

- ↳ Non-réponse au traitement.
- ↳ Mauvaise tolérance.
- ↳ Doutes sur l'observance.

9) Conduite à tenir en cas de non-réponse au traitement :

- ✚ Savoir patienter environ 3 semaines.
- ✚ Augmenter les doses.

Il s'agit de la stratégie la plus simple. Il faut toutefois rester dans les limites préconisées par le "Vidal".

- ✚ Changer de molécule :
 - Changer de classe thérapeutique.
 - Solliciter l'avis d'un spécialiste.

10) Durée du traitement :

L'arrêt du traitement avant la durée recommandée par le médecin expose à un risque plus élevé d'échec de guérison, à moyen ou long terme. Cet arrêt doit en outre se faire de manière progressive, habituellement sur une durée de quelques semaines **[168]**.

Pour un premier épisode, la durée minimale de traitement est d'un an. En cas d'épisodes récurrents, elle sera d'autant plus longue que les épisodes sont nombreux, sévères et rapprochés **[170]**.

Tableau VIII : Quelques antidépresseurs utilisés couramment en médecine de premier recours [160].

Médicaments	Dose initiale (mg/24h)	Dose standard (mg/24h)	Indications spécifiques ou caractéristiques	Interactions	Effets indésirables
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)					
citalopram (Seropram®)	20	20-40	Peu stimulant et peu sédatif Préférentiel en cas d'abus d'alcool	Peu d'interaction avec autres médicaments	Fréquents : Tr. gastro-intestinaux, céphalées, dysfonctionnements sexuels
escitalopram (Cipralax®)	10	10-20			
fluoxétine (Fluctine®)	20	20-40	Conduites boulimiques Peut faire perdre du poids à dose de 40 à 60mg/jour	Inhibiteur CYP450	Occasionnels : éruptions cutanées, tendance accrue aux saignements, hyponatrémie, SIADH
Fluvoxamine (Floxyfral®)	50	100-250	Utilisé surtout pour les dépressions avec symptômes psychotiques	Inhibiteur CYP450 Beaucoup d'interactions	
paroxétine (Deroxat®)	20	20-40	Réduit à court terme l'insomnie et l'anxiété Peut aggraver le ralentissement psychomoteur et augmenter la fatigue	Inhibiteur CYP450 Beaucoup d'interactions	Rarement : tr. moteurs extrapyramidaux, bradycardie sinusale
sertraline (Zoloft®)	50	50-100	Diminue la fatigue, l'apathie et le ralentissement psychomoteur Moins bien toléré chez les anxieux		
Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine/noradrénaline (ISRSN)					
venlafaxine (Efexor® ER)	37.5-75	75-225	Dépression avec dominance de manque d'entrain Dépression et douleur Action plus rapide sur dépressions sévères. Dépression résistante.	Syndrome sérotoninergique si associé aux ISRS, triptanes, etc.	Semblables aux ISRS Hypo ou hypertension artérielle.
Duloxétine (Cymbalta®)	30-60	60	Dépression et douleur		Semblables aux ISRS Aggravation EI avec fluoxétine ou paroxétine

Antagoniste de l'auto-récepteur pré-synaptique alpha-2 ainsi que antoagonsite des récepteurs 5-HT2 et 5-HT3 (ASSNa)					
mirtazapine (Remeron®)	15-30	15-45	Dépression anxieuse avec troubles du sommeil Action rapide sur le sommeil à 15mg	Ne pas combiner avec ISRS, triptanes... Réduction efficacité par inducteurs enzymatiques Augmentation efficacité par inhibiteurs enzymatiques	Risque de prise de poids, OMI, sédation +++ les 5 premiers jours de traitement.
Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline (ISRN)					
réboxétine (Edronax®)	4-8	8-12	Plutôt stimulant, respecte la vigilance et les fonctions cognitives	Les inhibiteurs enzymatiques peuvent renforcer son effet	EI anti-cholinergiques : insomnie, fatigue, sécheresse buccale, nausée, transpiration, trouble miction
Substance de type tétracyclique, antagoniste des récepteurs 5-HT2 sérotoninergiques					
Miansérine (Tolvon®)	30	60-120	Dépression anxieuse avec troubles du sommeil	Influence sur métabolisme des coumarines Concentration plasmatique augmente si inhibition CP3A et baisse si inducteurs CYP3A4	Somnolence, apathie, prise de poids ; risque élevé d'agranulocytose
Antagoniste du récepteur -2-sérotoninergique et inhibiteur de la recapture de la sérotonine					
Trazodone (Trittico®)	50-100	100-300	Dépression anxieuse avec troubles du sommeil	Aggravation de l'effet hypotenseur par les phénothiazines	Fatigue, vertiges, tr. gastro-intestinaux, sécheresse buccale, agitation, chute TA. tr. du rythme cardiaque, priapisme

3- Traitement par électroconvulsothérapie :

La sismothérapie ou électroconvulsivothérapie (ECT) est utilisée lorsque les médicaments n'induisent aucune amélioration. Le traitement par électrochocs est réservé en particulier aux dépressions sévères et menaçant le pronostic vital. Le principe consiste à faire passer un courant alternatif entre deux électrodes placées de part et d'autre du crâne. L'intensité électrique provoque une convulsion et permet de faire « décharger » plusieurs neurones.

Ce traitement, auparavant considéré comme brutal, s'effectue aujourd'hui dans un environnement sécurisé, sur un patient ayant subi une anesthésie et un traitement par curare. Les secousses musculaires, qui devraient être douloureuses, sont atténuées grâce à l'utilisation du curare, médicament agissant sur les muscles. Des résultats positifs sont obtenus chez environ 90 % des patients après environ 6 à 12 séances à raison de deux à trois séances par semaine [171, 172].

4- Autres traitements contre la dépression :

❖ Luminothérapie :

La luminothérapie, aussi appelée photothérapie, consiste à s'exposer aux rayons d'une lampe fluorescente spéciale pendant 30 minutes tous les jours. Ce type de traitement peut se révéler efficace dans les cas de trouble affectif saisonnier (TAS), un type de dépression caractérisée par une humeur dépressive au cours de l'hiver, une période où l'ensoleillement est moindre. Ce traitement, qui dure environ 14 jours, n'a qu'une efficacité moyenne. Il est souvent associé à des médicaments.

Les effets indésirables de la luminothérapie, tels que la fatigue oculaire, les maux de tête, les nausées et l'agitation, sont généralement d'intensité légère [173].

❖ **Stimulation magnétique transcrânienne /Stimulation cérébrale profonde :**

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une alternative thérapeutique possible pour les personnes souffrant de dépression. L'utilisation de la stimulation cérébrale profonde est en revanche expérimentale et ne s'adresse qu'aux formes très résistantes de la maladie. En France, seule une dizaine de patients souffrant de dépression a été éligible à la stimulation cérébrale profonde. La technique consiste à implanter deux électrodes dans des régions cérébrales profondes (notamment dans le cortex cingulaire antérieur sous-génual ou le striatum ventral). Les modifications électriques de l'activité des neurones ciblés peuvent très significativement réduire la sévérité des symptômes, avec 50 à 60 % de réponse favorable [168].

❖ **Programme d'exercices physiques :**

Certains chercheurs ont montré qu'un programme d'exercices physiques est bénéfique pour les personnes atteintes de dépression lorsqu'il est associé à un traitement par un antidépresseur [173].

❖ **Stimulation du nerf vague :**

La stimulation du nerf vague est un traitement qui en est encore à ses balbutiements. Elle repose sur l'utilisation d'un stimulateur implanté, similaire à un stimulateur cardiaque [171].

❖ **Traitement par privation de sommeil :**

En milieu hospitalier principalement, il arrive aussi parfois que la dépression soit traitée par privation de sommeil. Dans ce cas, une à deux fois par semaine, le patient est maintenu éveillé pendant toute la nuit et doit également rester éveillé toute la journée suivante. Ce traitement très efficace n'a pratiquement aucun effet secondaire, mais il doit par contre être fréquemment répété [171].

❖ **Plantes médicinales :**

On dispose de peu d'études sur le sujet. Les personnes atteintes de dépression légère font notamment appel à des préparations renfermant du millepertuis. On doit se montrer très prudent avec ce type de traitement en raison du manque de constance dans la fabrication des différents produits et du risque d'interaction avec d'autres médicaments [174].


❖ **Yoga :**

Certaines données montrent que le yoga est bénéfique pour les personnes atteintes de dépression lorsqu'il est associé à un traitement par un antidépresseur ou à une psychothérapie [173].

XIII) Les conseils à donner aux proches d'une personne dépressive :

- Éviter de culpabiliser le malade. Abolissez toute leçon de morale. Ces affirmations, à l'effet dévastateur sur la personne dépressive, accentuent son sentiment de culpabilité. Si vous adoptez un tel discours, votre conjoint/ votre parent/votre ami perdra confiance en vous, risquant de se replier un peu plus sur lui-même.
- De plus, lorsqu'il vous parle de sa vision des choses, il est inutile d'évoquer la logique ou le raisonnable. N'oubliez pas que la dépression est une maladie. Votre proche en est la victime et non pas l'acteur.
- Prendre la souffrance au sérieux. Surtout ne la banalisez pas. Inutile de lui dire : « Ça n'est pas grave! », ou encore « tout le monde a des problèmes! » La personne dépressive nécessite que sa souffrance soit prise au sérieux. Votre présence doit être rassurante. Sans glisser avec elle dans une vision morbide du monde environnant, accompagnez-la sans la bousculer. Vous devez lui faire comprendre qu'elle n'est pas responsable de son état, et que vous le savez. Faites-lui admettre que sa maladie est guérissable. Proposez-lui de consulter un médecin, d'en parler à un psychiatre ou à un psychologue.

- Privilégier un entourage positif. Les personnes dépressives ont tendance à voir tout en noir. Elles ont une vision négative d'elles-mêmes, du monde environnant, du passé et de l'avenir. Aidez-les en leur montrant le côté positif de chaque chose et en les rassurant sur leurs capacités personnelles. Essayez de préserver votre propre enthousiasme afin de le leur faire partager.
- Garder le contact avec ses proches. De nombreuses personnes dépressives se coupent de leur entourage, ont tendance à s'isoler. Elles pensent que leur dépression doit rester secrète, elles éprouvent de la honte à parler de leur maladie. En réalité, maintenir un lien avec ses parents, ses amis, et faire part de ses troubles à des proches est une aide précieuse.
- Rester vigilants concernant son propre moral. Les proches de personnes dépressives ont eux aussi besoin d'être soutenus. Ils ressentent une profonde souffrance à l'idée de ne pas rendre leur conjoint/ leur parent/ leur ami heureux. Souvent, ils en viennent à se persuader d'être eux-mêmes responsables de la maladie. N'hésitez donc pas vous aussi à rechercher de l'aide : vous ne pourrez soutenir une personne dépressive si vous-même avez besoin de soutien [175].



PARTIE III :
L'association
hypovitaminose D
et dépression

I. LA VITAMINE D ET LE SYSTEME NERVEUX :

Au cours des 30 dernières années, une quantité considérable d'études se sont accumulées prouvant que les cibles de la 1,25(OH)2D3 sont multiples. Celles-ci incluent notamment les tissus nerveux [176].

Le cerveau a une variété de récepteurs de la vitamine D et la vitamine elle-même a été montrée pour fonctionner de manière similaire à un neurostéroïdes. Elle est pensée pour avoir des propriétés autocrine et paracrine dans le cerveau humain. En d'autres termes, elle peut jouer un rôle à la fois dans la signalisation cellulaire et la communication [177].

La vitamine D se fixe dans l'ensemble du cerveau embryonnaire, principalement au niveau du neuroépithélium et des zones de prolifération [178]. Son expression n'est toutefois pas confinée à ces régions. Le VDR est également largement exprimé dans le cerveau adulte (au niveau du cortex temporal, orbital et cingulaire, du noyau accubens, des zones de la strie terminale, dans l'amygdale et le système olfactif). Il est également détecté dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe du rat et de l'homme [179]. De plus, la 1,25(OH)2D3 est présente dans le liquide céphalo-rachidien [180] et les gènes codant pour sa biosynthèse et sa dégradation sont exprimés dans le cerveau [179, 181, 182]. La synthèse locale de 1,25(OH)2D3 est réalisée par les neurones et les cellules microgliales exprimant la 1 α -hydroxylase. L'ensemble de ces résultats suggère que la 1,25(OH) 2D3 pourrait agir de manière paracrine ou autocrine dans le système nerveux [183, 184, 185].

La vitamine D peut agir à différents niveaux dans le système nerveux. Tout d'abord, elle régule l'expression de facteurs neurotrophiques tel que le NGF (Nerve Growth Factor) [186, 187] et le récepteur de basse affinité des neurotrophines, p75NTR [188]. La vitamine D augmente également l'expression de la neurotrophine 3 (NT3) [189] et le facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales, GDNF (Glialcell-Derived Neurotrophic Factor) [188] alors qu'elle diminue l'expression de la neurotrophine 4 (NT4) [189]. De plus, elle stimule la pousse neuritique dans des cultures de cellules d'hippocampe [190]. A l'inverse, dans des modèles de carence prénatale en cholécalciférol, quand la vitamine D est retirée de la nourriture de femelles gravides, l'expression du NGF est diminuée dans le cerveau du nouveau-né [191] et, plus tard, de l'adulte [192]. Par ailleurs, la vitamine D est capable de moduler la neurotransmission en agissant sur l'expression de l'acétylcholine, des catécholamines, de la sérotonine et de la dopamine [193, 194].

La vitamine D peut également agir sur des processus de la plasticité neuronale comme l'axogénèse. En effet, elle augmente l'expression de MAP2 (Microtubule Associated Protein-2), de la protéine associée à la croissance axonale GAP43 (Growth-Associated Protein-43) et de la synapsine 1 dans des cultures de neurones corticaux de rat [195]. En parallèle, il a été montré dans un modèle d'hypovitaminose D maternelle, une diminution forte et permanente de transcrits et de protéines impliqués dans la maintenance du cytosquelette (neurofilament, tubuline, actine, MAP2, GFAP. . .), le transport des organites (créatine kinase b, kinésine, Rho A, dynactine) et la plasticité synaptique (drebrine, GAP43, connexine 43) [196, 197].

Enfin, la vitamine D exerce des effets neuroprotecteurs directs, notamment en induisant la synthèse de protéines de liaison au calcium comme la parvalbumine [198] et la calbindine 28K [199] et en diminuant l'expression des canaux calciques voltage-dépendants de type L [200]. Elle inhibe également la production de la synthase inductible de l'oxyde nitrique (inductible Nitric Oxide Synthase [iNOS]) [201].

Plusieurs arguments plaident en faveur d'une implication de la vitamine D dans certaines maladies neurodégénératives. Comme mentionné précédemment, le cholécalciférol agit sur la production de certains neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine ou la dopamine, impliqués respectivement dans la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, ainsi que sur l'expression de facteurs de croissance comme le NGF (essentiel pour les neurones cholinergiques) ou le GDNF (pour les dopaminergiques). De même, la vitamine D participe à la synaptogenèse, la croissance axonale, l'homéostasie calcique intraneuronale via les protéines de liaison au calcium ou les canaux calciques, dont certains sont impliqués dans la maladie d'Alzheimer et la production d'iNOS, une enzyme liée au stress oxydatif et produite en grande quantité lors d'une ischémie cérébrale, d'atteintes infectieuses du cerveau, y compris du Sida, ou du déclenchement de certaines maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, sclérose en plaques). Un apport adéquat de vitamine D pendant la grossesse et la période néonatale semble être crucial en termes de prévention de ces maladies [202].

Les différentes actions connues de la vitamine D dans le cerveau sont résumées sur la **Figure 13**.

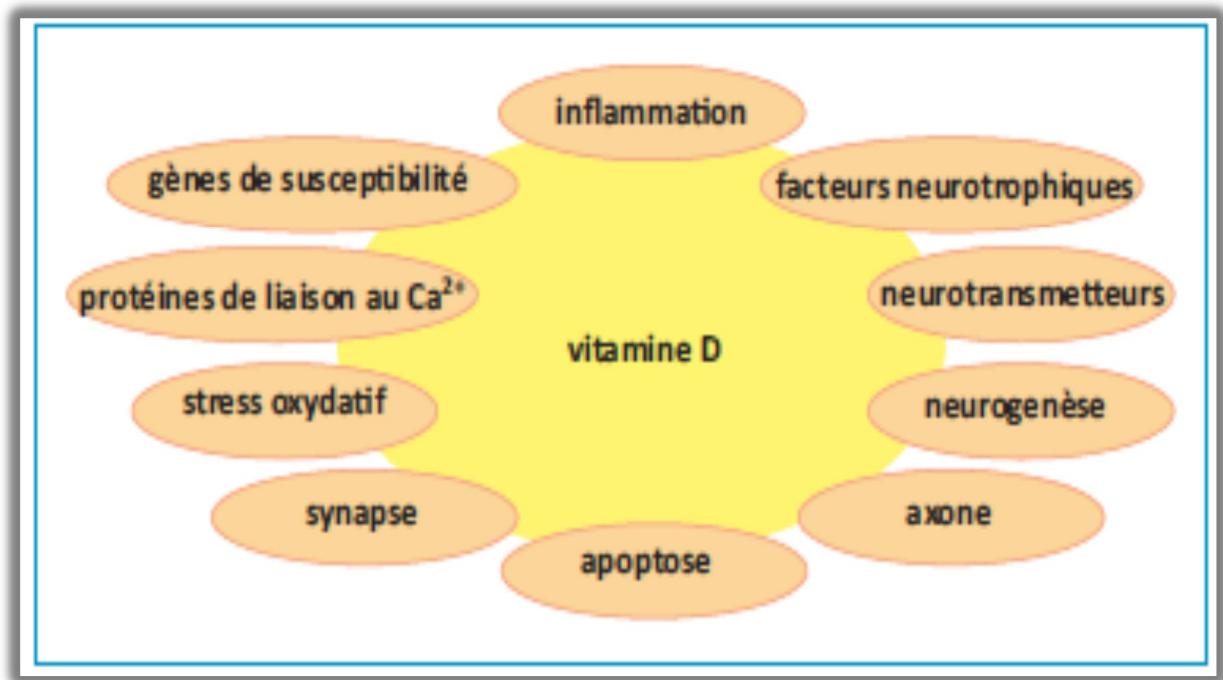


Figure 13 : Cibles identifiées de la vitamine D dans le cerveau [176]

II. LE LIEN ENTRE LA DEPRESSION ET LA VITAMINE D :

A l'heure actuelle, plusieurs études se sont intéressées au lien entre la vitamine D et dépression et ont révélé que cette vitamine est importante pour la prévention et le traitement des maladies mentales comme la dépression, le trouble affectif saisonnier (SAD) et les troubles anxieux.

Ainsi, une étude Italienne réalisée en 2010 a montré qu'un taux bas de vitamine D chez la personne âgée est lié à un risque accru de dépression.

Dans ce travail, les chercheurs ont suivi 531 femmes et 423 hommes, sur une durée de 6 années. Leur statut en vitamine D, 25(OH)D, a été déterminé au début de l'étude et les signes d'une dépression ont été dépistés à 3 ans et 6 ans. Les femmes qui avaient un taux de 25(OH)D inférieur à 50 nmol/litre avaient un risque accru de dépression. Ce risque était encore plus élevé chez les hommes ayant un taux de vitamine D inférieur à 50 nmol/l.

A la fin de l'étude, 42% des femmes et 18% des hommes présentaient les signes cliniques d'une dépression, alors que 75% des femmes et 50% des hommes avaient un taux de vitamine D inférieur à 50 nmol/l, un taux jugé trop bas. Au total, 72% des dépressifs avait un taux de vitamine D en dessous de la normale contre 60% de ceux qui n'étaient pas dépressifs.

Les femmes ayant un taux de vitamine D déjà bas au début de l'étude avaient 2 fois plus de risque de devenir dépressives que celle ayant un taux de vitamine D normale au début de l'étude. Le rapport était moins significatif pour les hommes.

Cette étude ne prouve pas qu'un taux de vitamine D bas provoque une dépression, concluent les auteurs, mais, que le taux bas de vitamine D est un facteur de risque de dépression chez la personne âgée, en particulier chez la femme [203].

Une autre étude néerlandaise a décelé qu'une carence en vitamine D augmenterait le niveau de l'hormone parathyroïdienne (PTH). Or l'hyperactivité des glandes parathyroïdiennes est souvent associée à la dépression.

Ainsi, Witte JG Hoogendijk et ses collègues de l'université Vrije à Amsterdam ont recherché les symptômes de dépression chez 1282 adultes âgés de 65 à 95 ans et ont effectué des tests sanguins pour mesurer leurs niveaux de vitamine D et d'hormone parathyroïdienne. Le diagnostic psychiatrique a révélé que 26 participants à l'étude avaient des symptômes de dépression majeure et 169 de dépression mineure. Les analyses ont montré qu'un tiers des hommes et plus de la moitié des femmes étaient déficients en vitamine D. Les niveaux de cette vitamine étaient 14% plus faibles chez les sujets dépressifs que chez ceux qui ne l'étaient pas.

Les sujets dépressifs avaient également des niveaux plus élevés d'hormone parathyroïdienne. Ils étaient environ 5% plus élevés chez les sujets avec une dépression mineure et 33 % plus élevés chez ceux ayant une dépression majeure [204].

D'autre part, d'après une récente étude néo-zélandaise, de faibles concentrations sanguines de vitamine D semblent augmenter le risque de dépression chez les jeunes adultes en bonne santé.

Cette étude observationnelle a mesuré les concentrations sanguines de vitamine D et documenté les symptômes dépressifs de 615 étudiants en bonne santé, âgés en moyenne de 19,5 ans. Les résultats ont montré qu'après ajustement de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de l'indice de masse corporelle et du temps passé en extérieur, les participants ayant un statut de vitamine D inférieur à 18 ng/ml avaient une probabilité environ deux fois plus élevée de présenter des symptômes dépressifs par rapport à ceux ayant un statut de vitamine D supérieur à 32 ng/ml [205].

Les chercheurs ont conclu que la vitamine D contribuait à la régulation de la tyrosine hydroxylase, une enzyme utilisée dans la synthèse de l'adrénaline, de la dopamine et de la noradrénaline. Il est essentiel de disposer de quantités saines de ces hormones pour réguler les humeurs, le stress et l'énergie [205].

Concernant le lien entre la vitamine D et la dépression saisonnière. Selon l'étude publiée dans la revue *Medical Hypotheses*, le professeur Alan Stewart de l'Université de Georgia College de l'éducation et ses collègues ont effectué une analyse de plus d'une centaine d'articles et ont trouvé que la vitamine D joue un rôle régulateur dans la dépression saisonnière.

Ces chercheurs justifient leur hypothèse par les raisons suivantes :

- Les taux de vitamine D dans le corps fluctuent de façon saisonnière, avec un décalage, en relation directe avec la lumière du soleil disponible. «Par exemple, des études montrent qu'il existe un décalage d'environ huit semaines entre le pic de l'intensité du rayonnement ultraviolet et l'apparition de la dépression saisonnière.
- Des niveaux de vitamine D plus faibles ont été observés chez les personnes déprimées (ainsi que chez les personnes atteintes d'autres troubles psychiatriques) par rapport à des groupes de comparaison.
- Les niveaux de vitamine D dans le système nerveux central affectent la production des neurotransmetteurs sérotonine et dopamine qui sont impliqués dans la dépression.
- La vitamine D et les éléments qui y répondent se trouvent dans toutes les régions du mésencéphale et sont particulièrement concentrés dans l'hypothalamus, une région qui englobe les systèmes des rythmes circadiens et une grande partie de ces circuits neuronaux [206].

D'autre part, les effets saisonniers de la vitamine D sur l'humeur ont été également étudiés par plusieurs auteurs avec l'hypothèse que la vitamine D pourrait affecter la mélatonine, cible de nouveaux médicaments efficaces dans la dépression [207, 208].

L'effet d'une supplémentation en vitamine D sur les symptômes de la dépression a été étudié par plusieurs auteurs.

Parmi ces études, celle effectuée par les chercheurs de Bayhealth Medical Center du Delaware qui ont examiné les effets de la supplémentation en vitamine D sur le statut des trois femmes ayant déjà reçu un diagnostic de dépression majeure sévère de la santé mentale. Toutes ces femmes avaient des lacunes importantes de la vitamine avant de recevoir les suppléments. Dans une période de deux à trois mois, la supplémentation a permis à toutes les participantes à l'étude de retourner leurs niveaux de vitamine D à la normale. Après l'ajustement du taux de cette vitamine, les trois femmes ont connu une baisse importante de leurs symptômes de dépression et elles sont déplacées d'un état sévèrement déprimé à un état minimal ou modérément déprimé [209].

Pour mieux comprendre l'effet de la supplémentation en vitamine D comme une option de traitement pour la dépression, les conclusions de six essais contrôlés randomisés (ECR) de supplémentation en vitamine D par voie orale ont été examinées.

La majorité (72%) des participants à l'étude étaient des femmes. La vitamine D a été associée à une amélioration des symptômes de dépression après seulement 8 semaines de supplémentation dans le groupe souffrant de trouble dépressif [210].

Enfin, un nouvel essai aléatoire et contrôlé a analysé l'efficacité de la vitamine D en combinaison avec un médicament antidépresseur (fluoxétine) comparativement au médicament administré seul. Un total de 42 patients souffrant de dépression sévère selon les critères DSM IV ont été répartis de façon aléatoire en deux groupes : un recevant une posologie de 1500 UI de vitamine D3 plus 20 mg de fluoxétine, l'autre avec de la fluoxétine uniquement, sur une base quotidienne et cela pendant huit semaines. Lors de cette étude, le degré de sévérité de la dépression a été mesuré autant avec l'échelle Beck qu'avec l'échelle Hamilton (**voir annexe 2 et annexe 3**). Les résultats ont démontré que la fluoxétine plus la vitamine D avait des résultats supérieurs à la fluoxétine seule, et cela à partir de quatre semaines de traitement [211].

Alors que de nombreuses personnes continuent à s'interroger sur la notion que la carence en vitamine D peut causer des problèmes de santé mentale, les études résumées ci-dessus montrent que certainement il y a une relation forte. Il est bien évident que d'autres recherches sur la vitamine D et la dépression et d'autres troubles de santé mentale soient nécessaires.

Bien que le mécanisme exact du rôle de la vitamine D sur la santé mentale reste vague, il y a l'hypothèse que cela puisse être dû à l'impact de la vitamine D dans les domaines suivants:

↳ **Elle régule la sortie des glucocorticoïdes (hormone du stress) :**

Des problèmes dans la production de l'hormone du stress (soit la production trop élevée ou trop faible) sont associés à une mauvaise santé mentale et il a été constaté que la vitamine D peut réguler la production de cette l'hormone [212].

↳ **Elle régule la réponse immunitaire :**

Il est maintenant confirmé dans de nombreuses études que la vitamine D a des avantages significatifs dans la stimulation du système immunitaire. En ce qui concerne la santé mentale, des études ont toujours trouvé un processus inflammatoire dysfonctionnel dans la dépression et les maladies mentales. La vitamine D peut donc jouer un rôle dans l'amélioration de la santé mentale grâce à ses effets anti-inflammatoires.

↳ **Elle augmente la production de catécholamines :**

Comme il a déjà été mentionné la tyrosine hydroxylase est une enzyme nécessaire à la production des catécholamines, la dopamine, l'adrénaline et la noradrénaline. Ces neurotransmetteurs sont impliqués dans une série de problèmes de santé mentale, comme la dépression, les troubles bipolaires et la schizophrénie. Les études animales indiquent que la tyrosine hydroxylase est augmentée par la vitamine D [213].

↳ **Elle augmente la production de sérotonine :**

Le rôle de la sérotonine dans la santé mentale est maintenant bien établi. Une étude a montré que la lumière du soleil l'été augmenté les niveaux de sérotonine du cerveau deux fois plus que la lumière du soleil d'hiver [214].

Ainsi, selon les chercheurs, on dispose de plus en plus de données suggérant un rôle protecteur de la vitamine D contre les troubles de l'humeur. Mais les effets d'une supplémentation en vitamine D comme traitement antidépresseur restent incertains. Une supplémentation pourrait en tout cas être efficace pour atténuer les symptômes dépressifs chez les patients atteints d'une dépression significative sur le plan clinique [215].

Les personnes qui ont bénéficié des bienfaits de la luminothérapie pour la dépression légère peuvent choisir d'utiliser une lumière ultraviolette ou des lits de bronzage pour profiter à la fois des avantages de la lumière et de l'augmentation de la vitamine D [216].

Chez les personnes souffrant de symptômes dépressifs, un dosage de vitamine D devrait donc être réalisé afin d'évaluer leur carence pour ensuite y remédier. D'autant plus que la supplémentation est facile à prendre (comprimés ou ampoules) et ne comporte pas d'effets secondaires [217].



La vitamine D appelée également « vitamine du soleil » a une double origine exogène et endogène. L'apport alimentaire ou exogène est faible dans nos pays car les aliments naturellement riches en vitamine D sont peu consommés et la supplémentation des aliments pauvres en vitamine D est faible. L'apport cutané ou endogène est majoritaire. Les rayons UVB permettent une transformation des précurseurs en pré-vitamine D₃. Ensuite, l'ergocalciférol et le cholécalciférol vont subir une hydroxylation hépatique puis rénale pour devenir des composés actifs.

La vitamine D est connue pour son rôle dans le métabolisme phosphocalcique, intervenant pour réguler la calcémie, créant ainsi l'environnement favorable à la minéralisation osseuse. Les recherches sur la vitamine D portent actuellement sur ses effets extra-osseux, médiés par des récepteurs à la vitamine D mis en évidence sur l'ensemble des tissus humains.

Les études semblent montrer un lien entre les faibles niveaux de vitamine D dans le sang et les symptômes de la dépression. Cependant, les recherches n'ont pas encore montré clairement si les niveaux bas de vitamine D causent la dépression, ou si les niveaux bas de vitamine D sont la conséquence de la dépression. Il est aussi difficile de dire avec certitude que lorsque la dépression s'améliore c'est la vitamine D qui est à l'origine de l'amélioration.

Néanmoins, même si les relations entre vitamine D et dépression restent délicates à interpréter, il est préférable de veiller au statut en vitamine D tout au long de l'année pour éviter les déficits.



RESUME

Titre: Déficit en vitamine D et troubles dépressifs

Auteur: Fatima Zohra GHERIB

Mots clés: Vitamine D, 25- hydroxy-vitamine D, Hypovitaminose D, Dépression.

La vitamine D est désormais considérée comme une pré-prohormone avec plus d'une trentaine de tissus cibles. Son rôle semble plus étendu que celui déjà connu sur le système squelettique. Elle agit sur la synthèse de facteurs neurotrophiques et celle des neurotransmetteurs, action qui lui confère un rôle de neuroprotection.

L'insuffisance en vitamine D est une problématique mondiale, touchant toutes les tranches d'âge. Sa prévalence varie selon les seuils retenus pour définir le statut de carence ou d'insuffisance.

Le calcidiol ou 25(OH)D est la forme circulante prépondérante et constitue le meilleur reflet des réserves en vitamine D de l'organisme. Son dosage permet ainsi de mettre en évidence une carence quelle qu'en soit l'origine et de surveiller les traitements par la vitamine D.

La carence en vitamine D n'est pas seulement préjudiciable à la santé physique, elle pourrait également influencer sur la santé mentale.

De nombreuses hypothèses avaient été émises sur l'éventualité d'une relation entre le déficit en vitamine D et la dépression.

Pour argumenter ceci, certaines équipes ont étudié le rapport entre l'hypovitaminose D et la dépression, en dosant la 25(OH)D. Comparativement aux contrôles, les taux les plus bas étaient chez les dépressifs, particulièrement ceux aux symptômes les plus sévères.

SUMMARY

Title: Vitamin D deficiency and depression

Author: Fatima Zohra GHERIB

Key words: Vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, Hypovitaminosis D, Depression.

Vitamin D is henceforth regarded as a preprohormone with more than thirty target tissues. His role seems wider than that already known about the skeletal system. It acts on the synthesis of the neurotrophic factors and neurotransmitters, action that gives it a role of neuroprotection.

The vitamin D deficiency is a global problem, affecting all age groups. Its prevalence varies according to the thresholds used to define the status of deficiency or insufficiency.

The Calcidiol or 25(OH)D is the predominant circulating form and constitutes the best reflection of the reserves of vitamin D in the body. Its measurement allows to highlight a deficiency whatever its origin and to monitor the treatment by vitamin D.

The Vitamin D deficiency is not only detrimental to physical health, it could also affect mental health.

Many hypotheses have been issued on the possibility of a relationship between vitamin D deficiency and depression.

To argue this, some teams have studied the relationship between vitamin D deficiency and depression, by measuring 25(OH)D. Compared to controls, the lowest rates were in people with depression, especially those with the most severe symptoms.

ملخص

العنوان: النقص في الفيتامين (د) والاضطرابات الاكتئابية

الكاتبة: غريب فاطمة الزهراء

الكلمات الأساسية: فيتامين(د) - 25هيدروكسي فيتامين (د) - نقص الفيتامين (د) -
اكتئاب.

يعتبر الفيتامين (د) حاليا سلف طليعة الهرمون مع أكثر من ثلاثين أنسجة مستهدفة. كما ان دوره يبدو أوسع نطاقا مما هو معروف بالنسبة لنظام الهيكل العظمي. فهو يعمل على تركيب عوامل التغذية العصبية والنواقل العصبية، الإجراء الذي يمنحه دورا في الحماية العصبية.

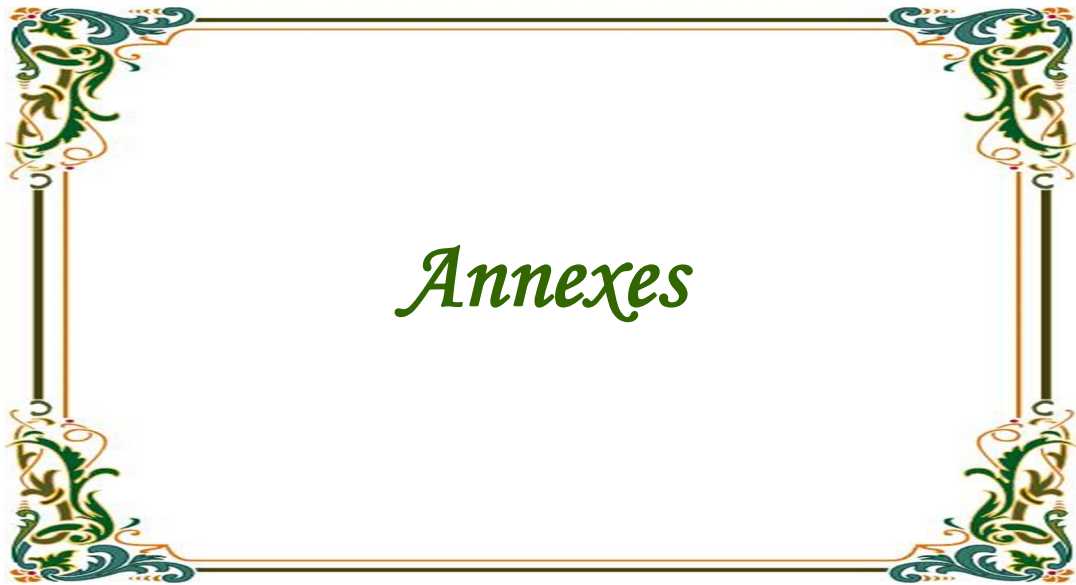
النقص في الفيتامين(د) مشكل عالمي يخص جميع الفئات العمرية. انتشاره يختلف وفقا للعتبات المختارة لتحديد وضع النقص أو القصور.

الكالسيدول أو 25- هيدروكسي (د) هو الشكل السائد المتداول ويمثل أفضل انعكاس لمخزون الفيتامين (د) في الجسم. تسمح معايرته بتسليط الضوء على النقص كيفما كان مصدره وبمتابعة العلاج بالفيتامين (د).

النقص في الفيتامين(د) لا يضر فقط بالصحة الجسدية بل يمكن أن يؤثر أيضا على الصحة العقلية.

وقد صدرت العديد من الفرضيات حول احتمال وجود علاقة بين النقص في الفيتامين (د) والاكتئاب.

للبهنة على ذلك، قامت بعض الفرق بدراسة العلاقة بين نقص الفيتامين (د) والاكتئاب من خلال معايرة 25- هيدروكسي فيتامين (د). مقارنةً مع الضوابط، سجلت أدنى المعدلات لدى المكتئبين خاصة أولئك الذين يعانون من الأعراض الأكثر حدة.



ANNEXE 1

CRITÈRES DE L'ÉPISODE DÉPRESSIF MAJEUR SELON LA CIM 10

A. Critères généraux (obligatoires) :

G1. L'épisode dépressif doit persister **au moins 2 semaines**.

G2. Absence de symptômes hypomaniaques ou maniaques répondant aux critères d'un épisode maniaque ou hypomaniaque (F30) à un moment quelconque de la vie du sujet.

G3. Critères d'exclusion le plus couramment utilisés : l'épisode n'est pas imputable à l'utilisation d'une substance psychoactive (F10-19) ou à un trouble mental organique, selon la définition donnée en F00-F9.

B. Présence d'au moins 2 des 3 symptômes suivants :

(1) Humeur dépressive à un degré nettement anormal pour le sujet, présente pratiquement toute la journée et presque tous les jours, dans une large mesure non influencée par les circonstances, et persistant au moins 2 semaines.

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour des activités habituellement agréables.

(3) Réduction de l'énergie ou augmentation de la fatigabilité.

C. Présence d'au moins 1 des 7 symptômes suivants, pour atteindre un total **d'au moins 4 symptômes** :

(1) Perte de la confiance en soi ou de l'estime de soi.

(2) Sentiments injustifiés de culpabilité excessive ou inappropriée.

(3) Pensées de mort ou idées suicidaires récurrentes ou comportement suicidaire de n'importe quel type.

(4) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer (signalée par le sujet ou observée par les autres), se manifestant par exemple par une indécision ou des hésitations.

(5) Modification de l'activité psychomotrice, caractérisée par une agitation, ou un ralentissement (signalés ou observés).

(6) Perturbation du sommeil de n'importe quel type.

(7) Modification de l'appétit (diminution ou augmentation) avec variation pondérale correspondante

ANNEXE 2

ECHELLE DE BECK (BDI : BECK DEPRESSION INVENTORY)

A

- 0 Je ne me sens pas triste
- 1 Je me sens cafardeux ou triste
- 2 Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir
- 3 Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter

B

- 0 Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir
- 1 J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir
- 2 Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer
- 3 Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer

C

- 0 Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie
- 1 J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens
- 2 Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs
- 3 J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)

D

- 0 Je ne me sens pas particulièrement insatisfait
- 1 Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances
- 2 Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit
- 3 Je suis mécontent de tout

E

- 0 Je ne me sens pas coupable
- 1 Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps
- 2 Je me sens coupable
- 3 Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien

F

- 0 Je ne suis pas déçu par moi-même
- 1 Je suis déçu par moi-même
- 2 Je me dégoûte moi-même
- 3 Je me hais

G

- 0 Je ne pense pas à me faire du mal
- 1 Je pense que la mort me libérerait
- 2 J'ai des plans précis pour me suicider
- 3 Si je le pouvais, je me tuerais

H

- 0 Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens
- 1 Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois
- 2 J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement

I

- 0 Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume
- 1 J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision
- 2 J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions
- 3 Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision

J

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant
- 1 J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux
- 2 J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux
- 3 J'ai l'impression d'être laid et repoussant

K

- 0 Je travaille aussi facilement qu'auparavant
- 1 Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose
- 2 Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

L

- 0 Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude
- 1 Je suis fatigué plus facilement que d'habitude
- 2 Faire quoi que ce soit me fatigue
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

M

- 0 Mon appétit est toujours aussi bon
- 1 Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude
- 2 Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant
- 3 Je n'ai plus du tout d'appétit

Résultats :

Le score varie de 0 à 39.

0 à 3 : pas de dépression

4 à 7 : dépression légère

8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée

16 et plus : dépression sévère

Références :

Dépression et syndromes anxio-dépressifs : J.D.Guelfi et Coll, Ardix Médical. Evaluation clinique et psychométrique des états dépressifs : J.Cottraux, Collection Scientifique Survector, 1985

ANNEXE 3

ECHELLE HDRS (ÉCHELLE DE DÉPRESSION DE HAMILTON)

1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)

0 Absent

1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.

2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.

3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, pleurs).

4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2) Sentiments de culpabilité :

0 Absent.

1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.

2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.

3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.

4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

3) Suicide

0 Absent

1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.

2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.

3 Idées ou gestes de suicide.

4 Tentatives de suicide.

4) Insomnie du début de nuit

0 Absent.

1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.

2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5) Insomnie du milieu de nuit

0 Pas de difficulté.

1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.

2 Il se réveille pendant la nuit.

6) Insomnie du matin

0 Pas de difficulté.

1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.

2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

7) Travail et activités

0 Pas de difficulté.

1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.

2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.

3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.

4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

8) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)

0 Langage et pensées normaux.

1 Léger ralentissement à l'entretien.

2 Ralentissement manifeste à l'entretien.

3 Entretien difficile.

4 Stupeur.

9) Agitation

0 Aucune

1 Crispations, secousses musculaires.

2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.

3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.

4 Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10) Anxiété psychique

0 Aucun trouble.

1 Tension subjective et irritabilité.

2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.

3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.

4 Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.

11) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs)

0 Absente.

1 Discrète.

2 Moyenne.

3 Grave.

4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux

0 Aucun.

1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.

2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

13) Symptômes somatiques généraux

0 Aucun

1 Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité.

2 Si n'importe quel symptôme est net.

14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)

0 Absents.

1 Légers.

2 Graves.

15) Hypochondrie

0 Absente

1 Attention concentrée sur son propre corps.

2 Préoccupations sur sa santé.

3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.

4 Idées délirantes hypochondriaques.

16) Perte de poids A : 0 Pas de perte de poids. 1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle. 2 Perte de poids certaine.

B : appréciée par pesées 0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine. 1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine. 2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

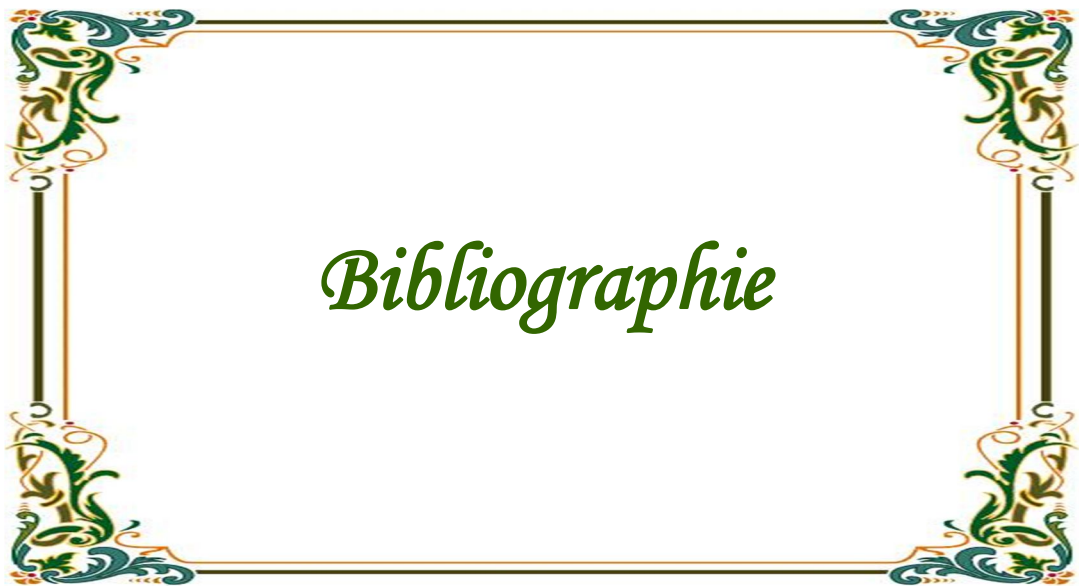
17) Prise de conscience

0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.

1 Reconnaît qu'il est malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.

2 Nie qu'il est malade.

Résultats : Cette échelle doit surtout être utilisée non pas pour faire le diagnostic de dépression mais pour apprécier les composantes de celle-ci. Elle est significative pour un score > 15 et permet le suivi de l'évolution.



Bibliographie

- [1] OMS. Définition de la dépression. <http://www.who.int/topics/depression/fr/>
- [2] **Kamal Idrissi H.** Marocains dépressifs ?, l'observateur du Maroc et l'Afrique. <http://lobservateurdumaroc.info/2014/05/16/marocains-depressifs/>.
- [3] **Tiemeier H, Breteler MMB, Hofman A, Stijnen T.** A multivariate score objectively assessed health of depressed elderly. *J Clin Epidemiol* 2005; 58:1134–1141.
- [4] **Chapman DP, Perry GS, Strine TW.** The vital link between chronic disease and depressive disorders. *Prev Chronic Dis* 2005; 2:A14.
- [5] **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. *Lancet* 2007; 370: 851–858.
- [6] **Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M.** Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature. *General Hospital Psychiatry* 2004; 26: 13–17.
- [7] **Wells KB, Stewart A, Hays RD et al.** The functioning and well-being of depressed patients: Results from the medical outcomes study. *JAMA* 1989; 262: 914–919.
- [8] **Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, Cavalier E, Cormier C.** Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Annales d'Endocrinologie* ; Volume 69, Issue 6, December 2008, Pages 501–510.
- [9] http://www.burnbraefarms.com/consumer/francais/nutrition_health/nutrition_may2012.htm
- [10] <http://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitamine.asp>

- [11] **Miravet L.** Vitamine D. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Éditions Scientifiques et Médicales, Endocrinologie-Nutrition*, 10-547-A-10, 1993.
- [12] **Yojitachibana and Masahiro Tsuji** .Structure-activity relationships of naturally occurring active forms of vitamin D analogues. Atta-ur-Rahman (Ed.) *Studies in Natural Products Chemistry, Vol. 30*. 2005 Elsevier. p. 483- 513.
- [13] <http://www.caducee.net/Fiches-techniques/vitamed.asp>.
- [14] **Vidailhet M.** Vitamine D chez l'enfant. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Éditions Scientifiques et Médicales, Pédiatrie*, 4-008-A-20, 2001.
- [15] **David L, Salle B.** Rachitismes. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie*, 4-008-A-10, 2007.
- [16] **Mallet E.** Vitamine D. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie*, 4- 002- G- 10, 2010.
- [17] **McCollum EV, Simmonds N, Becket JE et al.** Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin, which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922; 53: 293-312.
- [18] **Esterle L.** La Vitamine D : nouvelles données. *CERIN (Centre de Recherche et d'Information Nutritionnelles)* Janvier-Février 2010; n°117.
- [19] **VELAYOUDOM-CEPHISE FL.** Profil métabolique associé au statut en vitamine D et polymorphismes des gènes codant son récepteur et transporteur spécifique dans une population. **Thèse de doctorat de sciences de l'université des ANTILLES-GUYANE, 2012.** <http://www.theses.fr/2012AGUY0536>
- [20] **Larousse médical.** Larousse ; 2006. Disponible sur <http://www.larousse.fr/>
- [21] **Holick MF, Biancuzzo MR, Chen TC et al.** Vitamin D2 Is as Effective as Vitamin D3 in Maintaining Circulating Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2008; 93(3): 677-681.

- [22] **Morris HA.** Vitamin D: A Hormone for All Seasons - How much is enough? Understanding the New Pressures. *Clin Biochem Rev* November 2004; Vol. 25: I 21- I32.
- [23] **Gruber P.** La vitamine D, sous le soleil, exactement. Le site de vulgarisation scientifique de l'Université de Liège Mai 2009.
- [24] http://vitd.free.fr/origine_et_besoin_en_vitamine_d.htm.
- [25] **Merewood A, Mehta SD, Chen TC et al.** Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section. *J Clin Endocrinol Metab.* March 2009; 94(3): 940-945.
- [26] **International union of pure and applied chemistry and international union of biochemistry.** Nomenclature of vitamin D. *Pure & Appl. Chem.* 1982; Vol.54, n°8: 1511-1516.
- [27] **Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- [28] **Holick MF.** High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.
- [29] <http://www.asfoder.net/?p=2099>
- [30] Vitamine D -Faits saillants. Département fédéral de l'intérieur DFI. Office fédéral de la sécurité alimentaire et vétérinaire BLV. Unité de direction Protection des consommateurs.
<http://www.blv.admin.ch/themen/04679/05065/05104/index.html?lang=de>
- [31] **Weinman S, Méhul P.** Toute la biochimie. Edition DUNOD Paris, 2004.
- [32] **Amstutz V et al.** Vitamin D: update and recommendations. *Revue Med Suisse* 2011; 7 (319); 2332, 2334–7.
- [33] **Holick MF, Chen TC.** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (4); 1080S–6S.
- [34] **Holick MF.** Vitamin D deficiency entire monograph. *BMJ point of care* 2011; 1–19.

- [35] **Matsuoka LY et al.** Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64 (6); 1165–8.
- [36] **Amstutz V, Favrat B, Cornuz J, Krieg MA.** Vitamine D: actualité et recommandations *Rev Med Suisse* 2011; 7:2332-2338.
- [37] **Souci SW, Fachmann W, Kraut H.** La composition des aliments. 5e édition Stuttgart: Medpharm scientific Publishers; 1994.
- [38] **CALVO M S, WHITING SJ, BARTON CN.** Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am. J. Clin. Nutr* 2004, 80, (suppl.), p.1710S-1716S.
- [39] http://www.docvadis.fr/f-dekeyser/document/f-dekeyser/la_vitamine_d2/fr/metadata/files/0/file/Vitamine%20D.pdf.
- [40] **Lips P.** Vitamin D physiology. *Prog Biophys Molecular Biol* 2006; 92 (1), P: 4-8.
- [41] **Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle J-P, Souberbielle J-C, Cavalier E.** Vitamine D2 or vitamine D3 ? ; la revue de médecine interne 29 (2008) ; P : 815-820.
- [42] **Zerwekh J-E.** Blood biomarkers of vitamin D statuts. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr; 87 (4): 1087-91.
- [43] **Haddad F.** Dosage de la vitamine D en EHPAD ; Université René Descartes – Paris V Faculté Cochin – Port Royal 2012.
<http://www.ehpads.org/Bibliotheque/Memoires/memoire-2011-2012/Dosage%20de%20la%20vitamine%20D%20en%20EHPAD%20-%20Fabienne%20HADDAD.pdf>
- [44] **Heaney R, Horst R, Cullen D, Armas L.** Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll nutr* 2009; 28:252-6.
- [45] **Landrier J-F.** Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. Cahiers de nutrition et de diététique (2014) ; Volume 49, Issue 6, Pages 245–251.

- [46] **Bischoff Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ and Dawson Hughes B.** Positive association between 25 hydroxyvitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116(9): 634-9.
- [47] **De Cock C, Bruyere O, Collette J and Reginster JY.** Vitamine D inadequate in French osteoporotic and osteopenic women. *Joint Bone Spine* 2008; 75(5):567-72.
- [48] **Visser M, Deeg DJH and Lips P.** Low vitamin D and high parathyroid hormone as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12): 5766-72.
- [49] **Bischoff Ferrari HA, Orav EJ and Dawson Hughes B.** Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women. A 3-Year randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 424-30.
- [50] **Garland CF, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB et al.** The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96:252-261.
- [51] **Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al.** Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511.
- [52] **Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff Ferrari HA et al.** Plasma 25 hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063-9.
- [53] **Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL et al.** 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in a middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2011; 57: 63-69.
- [54] **Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF.** Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820-5.

- [55] **Liu PT, Stenger S, Li H et al.** Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1773-1774.
- [56] **Yamshcikov AV, Desai NS, Blumberg HM et al.** Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: A systematic review of randomized controlled trials. *Endocr. Pract.* 2009; 15: 438-449.
- [57] **Adit A. Ginde, MD, MPH; Jonathan M. Mansbach, MD; Carlos A. Camargo, Jr.** Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009; 169(4):384-390.
- [58] **Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF and Sharma AM.** Ultraviolet and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-10.
- [59] **Stewart R, Hirani V.** Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national Survey population. *Psychosom Med* 2010 Sep; 72 (7): 608-12.
- [60] **Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS and Dawson Hughes B.** Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001; 111(6): 452-6.
- [61] **Pierrick H** , en collaboration avec des professionnels de la santé et de la médecine. Vitamine D - Analyse de sang. Publié par Santé-Médecine. <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/6993-vitamine-d-analyse-de-sang>.
- [62] « Utilité clinique du dosage de la vitamine D (HAS) » issu de Santé-Médecine. <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/30771-utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-has>.

- [63] Texte court du rapport d'évaluation technologie : Utilité clinique du dosage de la vitamine D. HAS / service évaluation des actes professionnels/Octobre 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_texte_court.pdf
- [64] Journal de Biologie Médicale volume 1 numéro 4 Janvier-Mars 2013.
- [65] **Boulat O, Rey F, Mooser V.** Marqueurs biologiques des statuts vitaminiques B12 et D : aspects analytiques d'importance clinique. Rev Med Suisse 2012; 8: 2052-2058.
- [66] **Assié G, Nonnenmacher L, Clauser E.** Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. Méthodes de dosage, de biologie moléculaire, et pharmacologie endocrine. EMC-Endocrinologie **2004**; 1: 93-105.
- [67] **Hollis BW.** Assessment of Circulating 25(OH) D and 1, 25(OH) 2D: Emergence as Clinically Important Diagnostic Tools. Nutrition Reviews **2007**; 65: 87-90.
- [68] **Ersfeld DL, Sudhaker Rao D, Body JJ, et al.** analytical and clinical validation of the 25OH vitamin D assay for the LIAISON® automated analyser. Clinical biochemistry **2004**; 37: 867-74.
- [69] **Chen H, McCoy LF, Rosemary L et al.** Measurement of 25-hydroxyvitamin D3 (25OHD3) and 25-hydroxyvitamin D2 (25OHD2) in human serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its comparison to a radioimmunoassay method. Clinica Chimica Acta **2008**; 391: 6-12.
- [70] **Wallace AM, Gibson S, De la Hunty A, et al.** Measurement of 25-hydroxyvitaminD in the clinical laboratory: Current procedures, performance characteristics and limitations. Steroids **2010**; 75: 477-488.

- [71] **Snellman G, Melhus H, Gedeberg R et al.** Determining Vitamin D Status: A Comparison between Commercially Available Assays. PLoS ONE 2010; 5: 1-7.
- [72] http://www.roche-diagnostics.ch/content/dam/corporate/roche-dia_ch/documents/broschueren/professional_diagnostics/immunologie/knochenstoffw_echsel/06467202001_FR_EA_Elecsys-Vitamin-D-total-Fact-Sheet.pdf
- [73] **Emile C.** Le point sur la vitamine D. OptionBio 2008 ; 409 : 18-19.
- [74] Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses **GRIO**; Communiqué du GRIO relatif au remboursement du dosage de la vitamine D ; le 6 octobre 2014.
<http://www.grio.org/documents/communiques-13-1412583138.pdf>.
- [75] **Cormier C, Souberbielle JC.** [New definition of optimal vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range]. Rev Med Interne. 2006 Sep; 27(9): 684-9. PubMed PMID: 16713028. Nouvelles définitions de l'insuffisance vitaminique D, retentissement sur les normes de PTH.
- [76] **Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R.** Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int. 2005 Jul; 16(7): 713-6. PubMed PMID: 15776217.
- [77] **Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al.** Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. Autoimmun Rev. Sep; 9(11): 709-15. PubMed PMID: 20601202. Epub 2010/07/06. eng.
- [78] **Benhamou C-L et al.** Le. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. La Presse Médicale. 2011. Epub doi: 10.1016/j.lpm.2011.04.001.

- [79] **Belaid S, Martin A, Schott AM, Laville M, Le Goaziou MF.** [Hypovitaminosis D among 18-to-49-years-old women wearing concealing clothes, an ignored reality in general practice]. *Presse Med.* 2008 Feb; 37(2 Pt 1):201-6.
- [80] **Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al.** Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997; 7(5): 439-43.
- [81] **Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinçi A, Demir E, Bodeker RH, et al.** High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int.* 2006; 17(8):1133-40.
- [82] **Hypponen E, Power C.** Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am J Clin Nutr.* 2007 Mar; 85(3): 860-8.
- [83] **Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D.** The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis.* 2005 Autumn; 15(4 Suppl 5): S5-97-101.
- [84] **Levis S, Gomez A, Jimenez C, Veras L, Ma F, Lai S, et al.** Vitamin D deficiency and seasonal variation in an adult South Florida population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar; 90(3): 1557-62.
- [85] **Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, et al.** Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporos Int.* 2005 Feb; 16(2): 180-3.
- [86] **Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, Javadi E, Sedaghat M, Pajouhi M, et al.** Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. *BMC Public Health.* 2004 Aug 25; 4: 38.

- [87] **El Hamdaoui B, Hmamouchi I, Rostom S, Amine H, Abouqal R, Allali F, Hajjaj-Hassouni N.** Prevalence of hypovitaminosis D in healthy men in Morocco. Rheumatology department, Clinical, and Epidemiological Research. Faculty of Medicine and Pharmacy, Rabat, Morocco.
- [88] **Cormier C, Courbebaisse M, Maury E, Thervet E, Souberbielle JC.** [Effect of vitamin D deficiency on cardiovascular risk]. *J Mal Vasc.* Jul; 35(4): 235-41. PubMed PMID: 20570456. Epub 2010/06/24. Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire.
- [89] **Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G.** Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA.* 2005 Nov 9; 294(18): 2336-41. PubMed PMID: 16278362. Epub 2005/11/10. eng.
- [90] **Peacey SR.** Routine biochemistry in suspected vitamin D deficiency. *J R Soc Med.* 2004 Jul; 97(7):322-5. PubMed PMID: 15229256. Pubmed Central PMCID: PMC1079523. eng.
- [91] **Nisbet JA, Eastwood JB, Colston KW, Ang L, Flanagan AM, Chambers TJ, et al.** Detection of osteomalacia in British Asians: a comparison of clinical score with biochemical measurements. *Clin Sci (Lond).* 1990 Apr; 78(4): 383-9. PubMed PMID: 2160356. Epub 1990/04/01. eng.
- [92] <http://www.maison-et-sante.com/vitamine-d-definition-besoins-sources-carences-exces/>
- [93] Encyclopedie.fr 2011.
<http://dico-vitamines.com/vitamines-liposolubles/vitamine-d-calciferol/>
- [94] **Cheseaux M, Muselle A, Gravier Br.** Symptômes dépressifs et douleurs diffuses chez un détenu : penser au déficit en vitamine D. *La Presse Médicale, Volume 42, Issue 12, Décembre 2013, Pages 1565-1571.*

- [95] **CHANA G.** Place de la vitamine d dans l'obésité et la stérilité.
Université Mohammed V – Souissi, Faculté de médecine et de pharmacie –RABAT.
Thèse de pharmacie : 98/2013.
- [96] **Trang HM, Cole DE, Rubin LA, et al.** Evidence that vitamin D3 increases serum
25 hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;
68: 854.
- [97] **Binkley N, Gemar D, Engelke J, et al.** Evaluation of ergocalciferol or
cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin
Endocrinol Metab* 2011; 96: 981.
- [98] **Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al.** annual high-dose oral vitamin D
and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;
303: 1815.
- [99] **Mulligan GA, Licata A.** Taking vitamin D with the largest meal improves
absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner
Res* 2010; 25:928-30.
- [100] **Vieth R.** Critique of the considerations for establishing the tolerable upper intake
level for vitamin D: critical need for revision upwards. *J Nutr* 2006; 136:1117.
- [101] **Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al.** IOF position statement: vitamin
D recommendations for older adults. *Osteoporosis Int* 2010; 21: 1151-4.
- [102] **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al.** Evaluation, treatment, and
prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice
Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011.
- [103] **Briot K, Audran M, Cortet B et al.** Vitamine D : effets osseux et extraosseux;
recommandations de bon usage. *Presse Med* 2009; 38: 43-54.

- [104] **Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, et al.** High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38(6): 444-51.
- [105] <http://www.healthline.com/health/hypervitaminosis-d#Overview1>
- [106] <http://www.guide-vitamines.org/vitamines/vitamine-d/exces-vitamine-d.html>
- [107] **Vieth R.** vitamin D supplémentation ,25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 69 : 842-856.
- [108] **Vidailhet M.** Intoxication et hypersensibilité à la vitamine D chez le jeune enfant. In : Journées parisiennes de pédiatre Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1991 : 77-79.
- [109] **BRIFFAULT X, CARIA A et al.** La dépression chez l'adulte. En savoir plus pour s'en sortir. Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes). <http://www.info-depression.fr/>
- [110] **Leporier M.** Dictionnaire médical de la famille. Flammarion, 1998.
- [111] <http://www.institut-numerique.org/chap-i-generalites-sur-la-depression-51f8cc3156b5a>
- [112] **HAFIDI J.** DEPRESSION ET HEPATITE C, Université Mohammed V – Soussi, Faculté de médecine et de pharmacie –RABAT .N° de thèse 194. **Présentée et soutenue publiquement** le 19 avril 2006.
- [113] **Fumeaux P, Revol O .** DSM-5: tempête dans un verre d'eau ou tsunami? Origines et conséquences d'une mise à jour controversée. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* Volume 62, Issue 6, Octobre 2014, Pages 335–341.
- [114] **Achterberg W, Pot AM, Kerkstra A, Ribbe M.** Depressive symptoms in newly admitted nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry*.2006 Dec; 21(12):1156-62.

- [115] **Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, Keeler G, Angold A.** Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Aug; 60(8): 837-44.
- [116] **Bijl RV, Ravelli A, van Zessen G.** Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1998 Dec; 33(12):587-95.
- [117] **Jenkins R, Bebbington P, Brugha T, Farrell M, Gill B, Lewis G, Meltzer H, Petticrew M.** The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain—strategy and methods. *Psychol Med.* 1997 Jul; 27(4): 765-74.
- [118] **Kessler RC1, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. National Comorbidity Survey Replication.** The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003 Jun 18; 289(23): 3095-105.
- [119] **Lépine JP1, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, Gaudin AF.** Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population. *Encephale.* 2005 Mar-Apr; 31(2): 182-94.
- [120] **Beck F, Guignard R. La dépression en France (2005-2010) : prévalence, recours au soin et sentiment d'information de la population.** *Santé Homme* 2012; (421): 43-5.
- [121] **Weber F, Sapinho D, Chan-Chee C, Briffault X, Guignard R et al. Institut de veille sanitaire.** La santé mentale en France, surveillance et enjeux. Numéro thématique. *BEH* 2008; (35-36).
- [122] **Zerrou L.** Un Marocain sur quatre touché par la dépression. Publié dans *Aujourd'hui le Maroc* le 05 - 03 – 2008.
<http://www.maghress.com/fr/aujourd'hui/60245>
- [123] **Belmaker RH, Agam G.** Major Depressive Disorder. *New England Journal of Medicine* 2008; 358:55–68.

- [124] **Saveanu RV, Nemeroff CB.** Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin North Am* 2012; 35: 51–71.
- [125] **Hirschfeld RM.** History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 6: 4–6.
- [126] **Ruhé HG, Mason NS, Schene AH.** Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 331–359.
- [127] **Fabbri C, Marsano A, Serretti A.** Genetics of serotonin receptors and depression: state of the art. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 531–548.
- [128] **Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, Sagrati S, Hussey D, Garcia A, et al.** Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1209–1216.
- [129] **Mann JJ.** The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353: 1819–1834.
- [130] **Gao S-F, Boa A-M.** Corticotrophin-releasing hormone, glutamate, and γ -amino butyric acid in depression. *Neuroscientist* 2011; 17: 124–144.
- [131] **Autry AE, Monteggia LM.** Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 238–258
- [132] **Martinowich K, Manji H, Lu B.** New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1089–1093.
- [133] **Sen S, Duman R, Sanacora G.** Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 527–532.

- [134] **Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J.** Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35: 1275–1286.
- [135] **Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JCM, van Dyck R et al.** Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 617–626.
- [136] **Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC.** Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30:846–856.
- [137] **Nelson JC, Davis JM.** DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1497–1503.
- [138] **Palazidou E.** The neurobiology of depression. *Br Med Bull* 2012; 101: 127–145.
- [139] **Lee R, Geraciotti TD Jr, Kasckow JW, Coccaro EF.** Childhood trauma and personality disorder: positive correlation with adult CSF corticotropin-releasing factor concentrations. *Am J Psychiatry* 2005; 162:995–997.
- [140] **Watson S, Owen BM, Gallagher P, Hearn AJ, Young AH, Ferrier IN.** Family history, early adversity and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: Mediation of the vulnerability to mood disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3:647.
- [141] **Holsboer F, Lauer CJ, Schreiber W, Krieg JC.** Altered hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation in healthy subjects at high familial risk for affective disorders. *Neuroendocrinology* 1995; 62: 340–347.
- [142] **Raison CL, Capuron L, Miller AH.** Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006; 27: 24–31.
- [143] **Dunn AJ, Swiergiel AH, Beaurepaire R.** Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 891–909.

- [144] **Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW.** From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46–56.
- [145] **Miller AH, Maletic V, Raison CL.** Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 732–741.
- [146] **Musselman DL, Lawson DH, Gunnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al.** Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001; 344: 961–966.
- [147] **Capuron L, Gunnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB et al.** Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 643–652.
- [148] **Miller AH.** Norman Cousins Lecture. Mechanisms of cytokine-induced behavioral changes: psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 149–158.
- [149] **Besedovsky HO, Del Rey A.** Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996; 17: 64–102.
- [150] **John J, Haggerty Jr, Micah Sichel J.** 164 – Dépression. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine interne de Netter 2011, Pages 1261–1266.
- [151] Anxiety and depression association of America ADAA. DSM-5: Changes to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. <http://www.adaa.org/understanding-anxiety/DSM-5-changes>.
- [152] Psychomédia. Les troubles dépressifs dans le DSM-5 : les différences avec le DSM-IV. <http://www.psychomedia.qc.ca/dsm-5/2013-04-15/troubles-depressifs-differences-dsm-iv>.

- [153] Note de cadrage: Épisode dépressif caractérisé de l'adulte: prise en charge en premier recours. HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Mai 2014.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/note_cadrage_episode_depressif_premier_recours_-_version_validee_par_le_college_-_mai_2014.pdf
- [154] **Guelfi JD.** La nouvelle dépression dans le DSM-5. Ce qui change vraiment.
http://www.sfapsy.com/images/stories/Journees_sfap_2013/La%20nouvelle%20de%20depression%20dans%20le%20DSM-5%20Ce%20qui%20change%20vraimentoct2013.pdf
- [155] **Gorwood P et al.** Psychomotor retardation is a scar of past depressive episodes, revealed by simple cognitive tests. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 Oct; 24(10): 1630-40. PMID: 25129432
- [156] **Dalpe Y.** Le cerveau des gens en dépression. Ma presse, le Soleil, Publié le 13 avril 2014. <http://www.lapresse.ca/le-soleil/vivre-ici/coin-du-psy/201404/12/01-4757006-le-cerveau-des-gens-en-depression.php>
- [157] **Godard J, Grondin S, Baruch P, Lafleur MF, Scupin I, Reiser M, Möller H, Meisenzahl EM.** Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Research*; ahead e-publication Juillet 2011.
- [158] **Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender N, Born C, Jäger M.** Depression-Related Variation in Brain Morphology Over 3 Years: Effects of Stress? *Archives of General Psychiatry.* 2008; 65(10): 1156-1165.
- [159] **Preiss M, Čermáková R, Cimermanová D.** Online rehabilitation of cognitive functions: the possibilities of the CogniFit program. Présenté au 12e Congrès européen de psychologie, Istanbul, Juillet 2011.

- [160] La dépression Département de médecine communautaire de premier recours et des urgences, Service de médecine de premier recours. Hôpitaux universitaires de Genève (HUG). http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/depression_2010df.pdf.
- [161] Les facteurs de risque de dépression.
<http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=depression-pm-facteurs-de-risque>.
- [162] **Del Alamo S.** Dépression. EMC (Elsevier Masson SAS). L'aide –soignante, juin 2013; Vol 27 - n°148, Pages 22-24.
- [163] **Odou P, Robert H, Decaudin B.** Traitement de la dépression, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Pharmacie clinique et thérapeutique (3ème édition) 2008, Pages 859–882.
- [164] Traitement Psychologique. **ifight Dépression.**
<http://ifightdepression.com/fr/index.php?id=6864>
- [165] **De Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C and al.** Millan, “Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development,” *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 9, no. 8, pp. 628–642, 2010.
- [166] **Healy D.** The three faces of the antidepressants: a critical commentary on the clinical economic context of diagnosis. *J Nerv Ment Dis* 1999 Mar; 187(3): 174-80.
- [167] Les médicaments antidépresseurs. Eureka santé. Mis à jour : Jeudi 19 Février 2015.
<http://www.eurekasante.fr/maladies/psychisme/depression-adulte.html?pb=medicaments>

- [168] **Aouizerate B.** Dépression, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) Université de Bordeaux - Août 2014.
<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/depression>
- [169] **Kupfer DJ.** Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry*, 1991; 52 Suppl: p. 28-34.
- [170] <http://schwann.free.fr/D%E9pression%20JV%202014.pdf>
- [171] La dépression, SANDOZ, A healthy décision 2012/NC/042.
http://www.sandoz.be/cs/groups/public/@sge_be/documents/document/n_prod_450021.pdf
- [172] **BRIOCHE MI, PADOVANI R.** Traitement de la dépression par sismothérapie. Assistance publique hôpitaux de Marseille. <http://fr.ap-hm.fr/actu/traitement-de-la-depression-par-sismotherapie>
- [173] Dépression. Quels sont les choix de traitements contre la dépression? **Santé canoë** propulsé par MediResource.
http://sante.canoe.ca/channel_section_details.asp?text_id=6260&channel_id=156&relation_id=107260.
- [174] Dépression. Pfizer. http://www.pfizer.ca/local/files/fr/yourhealth/depression_FR.pdf.
- [175] **Palazzolo J.** Dépression, Elsevier Masson, Dépression et anxiété, Mieux les comprendre pour mieux les prendre en charge 2007, Pages 5–60.
- [176] **Milletta P, Landela V, Virarda I, Morello M, Férona F.** Rôles bénéfiques de la vitamine D sur la neurodégénérescence et les troubles mentaux. *EMC (Elsevier Masson), Cahiers de Nutrition et de Diététique* Volume 49, Issue 6, December 2014, Pages 279–293.

- [177] Link Between Vitamin D Deficiency and Depression: Does Supplementation Help Symptoms? Mental Health Daily.
<http://mentalhealthdaily.com/2014/03/23/link-between-vitamin-d-deficiency-and-depression-does-supplementation-help-symptoms/>
- [178] **Stumpf WE, Sar M, Clark SA, DeLuca HF.** Brain target sites for 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Science* 1982; 215(4538): 1403—5.
- [179] **Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ.** Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29(1): 21—30.
- [180] **Balabanova S, Richter HP, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J et al.** 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Wien Klin Wochenschr* 1984; 62(22): 1086—90.
- [181] **Naveilhan P, Neveu I, Baudet C, Ohyama KY, Brachet P, Wion D.** Expression of 25(OH) vitamin D₃ 24-hydroxylase gene in glial cells. *Neuroreport* 1993; 5(3): 255-7.
- [182] **Neveu I, Naveilhan P, Mena C, Wion D, Brachet P, Garabedian M.** Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by rat brain macrophages in vitro. *J Neurosci Res* 1994; 38(2): 214—20.
- [183] **Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D.** New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(3): 100—5.
- [184] **Kalueff AV, Tuohimaa P.** Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10(1): 12—9.
- [185] **DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J, Ramagopalan SV, Ebers GC.** Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2013; 39(5): 458—84.

- [186] **Cornet A, Baudet C, Neveu I, Baron-Van Evercooren A, Brachet P, Naveilhan P.** 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res* 1998; 53(6): 742—6.
- [187] **Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P.** 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. *J Neurosci Res* 1991; 28(1): 110—4.
- [188] **Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P.** 1,25-Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport* 1996; 7(13):2171—5.
- [189] **Neveu I, Naveilhan P, Baudet C, Brachet P, Metsis M.** 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in astrocytes. *Neuroreport* 1994; 6(1): 124—6.
- [190] **Brown J, Bianco JI, McGrath JJ, Eyles DW.** 1, 25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* 2003; 343(2): 139—43.
- [191] **Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F.** Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003; 118(3): 641—53.
- [192] **Feron F, Burne TH, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A et al.** Developmental Vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005; 65(2): 141—8.
- [193] **Baksi SN, Hughes MJ.** Chronic vitamin D deficiency in the weanling rat alters catecholamine metabolism in the cortex. *Brain Res* 1982; 242(2): 387—90.
- [194] **Cass WA, Peters LE, Fletcher AM, Yurek DM.** Evoked dopamine overflow is augmented in the striatum of calcitriol treated rats. *Neurochem Int* 2012; 60(2): 186—91.

- [195] **Taniura H, Ito M, Sanada N, Kuramoto N, Ohno Y, Nakamichi N et al.** Chronic vitamin D3 treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with up regulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons. *J Neurosci Res* 2006; 83(7): 1179—89.
- [196] **Almeras L, Eyles D, Benech P, Laffite D, Villard C, Patatian A, et al.** Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders. *Proteomics* 2007; 7(5): 769—80.
- [197] **Eyles D, Almeras L, Benech P, Patatian A, Mackay-Sim A, McGrath J et al.** Developmental vitamin D deficiency alters the expression of genes encoding mitochondrial, cytoskeletal and synaptic proteins in the adult rat brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3—5): 538—45.
- [198] **Viragh PA, Haglid KG, Celio MR.** Parvalbumin increases in the caudate putamen of rats with vitamin D hypervitaminosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(10): 3887—90.
- [199] **Wood TL, Kobayashi Y, Frantz G, Varghese S, Christakos Tobin AJ.** Molecular cloning of mammalian 28,000 Mr vitamin D-dependent calcium binding protein (calbindin-D28K): expression of calbindin-D28K RNAs in rodent brain and kidney. *DNA* 1988; 7(9): 585—93.
- [200] **Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM.** Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with down regulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001; 21(1): 98—108.
- [201] **Garcion E, Nataf S, Berod A, Darcy F, Brachet P.** 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the expression of inducible nitricoxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 45(2): 255—67.

- [202] **Wrzosek M, Tukasziewicz J, Wrzosek M, et al.** Central Nervous System helped by Vitamin D. Department of Psychiatry, Medical University of Warsaw, Poland. *Pharmacological Reports* 2013, 65, 271-278 ISSN 1734-1140.
- [203] **Milaneschi Y, Shardell M, Corsi A M, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik J M, and Ferrucci L.** Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depressive Symptoms in Older Women and Men *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010 Jul; 95(7): 3225-3233.
- [204] **Hoogendijk Witte JG, MD, PhD; Paul Lips, MD, PhD; Miranda G. Dik, PhD; Dorly JH Deeg, PhD; Aartjan TF Beekman, MD, PhD; Brenda WJH Penninx, PhD.** Depression Is Associated With Decreased 25-Hydroxyvitamin D and Increased Parathyroid Hormone Levels in Older Adults. *Arche Gen Psychiatry*. 2008; 65 (5): 508-512.
- [205] **Polak M et al.** Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Depressive Symptoms among Young Adult Men and Women. *Nutrients*, 2014.
- [206] <http://www.psychomedia.qc.ca/depression/2014-12-06/saisonniere-vitamine-d>
- [207] **Partonen T.** Vitamin D and serotonin in winter *Med Hypotheses* 1998; 51: 267-268.
- [208] **Humble MB.** Vitamine D, light and mental health *J Photochem Photobiol B* 2010; 101: 142-149.
- [209] Low Vitamin D Linked to Depression. **Promesses Centres de traitement.** Posted on April 23rd, 2013. <http://www.promises.com/articles/depression-articles/low-vitamin-d-linked-to-depression/>
- [210] **Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z et al.** Efficacy of vitamin D supplementation in depression in adults: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar; 99(3): 757-67.

- [211] **Khoraminy N et al.** “Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder”. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* Vol. 47, No. 3 (2013): 271–275.
- [212] **Obradovic D, Gronemeyer H, Lutz B, Rein T.** Cross-talk of vitamin D and glucocorticoids in hippocampal cells. *J Neurochem* (2006). Jan; 96 (2): 500-9.
- [213] **Puchacz E, NOUS Stumpf, Stachowiak EK, Stachowiak MK.** Vitamin D increases expression of the tyrosine hydroxylase gene in adrenal medullary cells. *Brain Res Mol Brain Res.* 1996 février; 36 (1): 193-6.
- [214] **Lambert GW, Reid C, Kaye DM, Jennings GL, Esler MD.** Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet.* 2002 Dec 7; 360(9348): 1840-2.
- [215] **Mizoue T et al.** Low Serum 25-Hydroxyvitamin D concentrations are associated with increased likelihood of having depressive symptoms among Japanese workers. *J. Nutr.* 2015 Mar; 145(3): 541-6.
- [216] <http://ezinearticles.com/?Vitamin-D-and-Depression---Can-the-Sunshine-Vitamin-Be-Part-of-a-Cure?&id=4470211>.
- [217] Une exposition régulière au soleil bénéfique pour le moral. *Journal des Femmes – Santé -Magazine.* <http://sante.journaldesfemmes.com/magazine/vitamine-d/moral-et-depression.shtml>.
- [218] **Abourazzak F Z, Harzy T.** Insuffisance en vitamine D : Situation clinique fréquente, de diagnostic facile, mais comment la traiter? *FMC. Rev Mar Rhum* 2012; 21: 16-20.
- [219] <http://www.fichier-pdf.fr/2013/10/01/cours-depression/cours-depression.pdf>



SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de cette faculté :

† D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

† D'exercer, ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

† D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

† De ne 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 des 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 engagements.

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفية لتعاليمهم .

أن أزاوّل مهنتي بوازع من لما يضمن فيه الصحة صالح ، العمومية أن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب وكذا بالاستقامة والترفع، لسلوك والشرف.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو، القيام بمهامي تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي .

و الله على ما أقول شهيد."

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 47

سنة: 2015

النقص في الفيتامين (د) والاضطرابات الاكتئابية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: فاطمة الزهراء غريب

المزادة في: 16 نونبر 1990 بطنجة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فيتامين (د) - 25 هيدروكسي فيتامين (د) - نقص الفيتامين (د) - اكتئاب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد زكريا بشرا

أستاذ في الطب النفسي

مشرف

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: نزهة مسعودي

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: مريا صابر

أستاذة في الطب النفسي