



HAL
open science

Lien entre carence martiale et dépression unipolaire endogène

William Samama

► **To cite this version:**

William Samama. Lien entre carence martiale et dépression unipolaire endogène. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01703392

HAL Id: dumas-01703392

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01703392>

Submitted on 7 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ Nice Sophia antipolis
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2017

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

NOM : Samama Prénoms : William Roger
Date et Lieu de naissance : 30 Juin 1987 à Marseille

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2017

« Lien entre carence martiale et dépression unipolaire endogène »

Membres du jury :

Président du jury : Professeur Michel Benoit
Professeur Guy Darcourt, Professeur Gilles Gardon
Directeur de thèse : Docteur Georgeta Boscu

DES de Psychiatrie

Remerciements

Je remercie Monsieur le **Professeur Michel Benoit**, Chef du service de psychiatrie au centre hospitalo universitaire de Nice, qui me fait l'honneur de présider ma thèse. Votre disponibilité et votre soutien me touche particulièrement.

Je remercie les membres du Jury qui me font l'honneur de juger cette thèse :

- le **Professeur Gilles Gardon** professeur de médecine générale à l'université de Nice Sophia-Antipolis
- le **Professeur Guy Darcourt**, professeur de psychiatrie à l'université de Nice Sophia-Antipolis

Je remercie ma directrice de thèse, **Docteur Georgeta Boscu**, avec qui j'ai eu la chance de travailler lors de mon premier choix d'interne et qui a été d'un grand soutien lors de mes premiers pas dans la spécialité ainsi que dans ce travail de thèse.

Je remercie le **Dr Pierre Arquillière** pour son indéniable soutien psychologique, sa compétence, sa sympathie et ses conseils avisés.

J'en profite pour remercier tous les co-externes, co-internes et les chefs qui m'ont aidé et apprécié au quotidien tout au long de mon internat.

Je remercie tous mes amis qui m'ont aidé et soutenu notamment lors de cette dernière ligne droite.

Je remercie également mes très chers parents qui m'ont soutenu et encouragé depuis toujours dans toutes mes démarches ainsi que toute ma famille.

Fiche curriculum vitae

Nom : Samama

Prénom : William

Nationalité : Française

Adresse : 54 C rue du commandant Rolland 13008 Marseille

Diplôme	année	université	Mentions
Certificat d'étude universitaire en expertise psychologique et psychiatrique	2016	Université Aix-Marseille	Oral : 15 /20 Ecrit : 13/20
Examen classant national	2013	Université Aix-Marseille	6009/8010
Pcem1	2006	Université Aix-Marseille	Doublant
Baccalauréat scientifique	2004	Lycée marseilleveyre	Sans mention

Table des matières

I/ Pourquoi s'intéresser à la carence martiale en psychiatrie ?	6
A/ Epidémiologie des carences en fer	6
B/ Métabolisme et différents rôles du fer	8
C/Répercussions sur le fonctionnement cérébral	12
D/ Généralités, aspects cliniques et traitement des carences martiales	13
II/ Les états dépressifs	15
A/ Généralités.....	20
B/Modifications neuro-anatomo-physiologiques dans les états dépressifs	22
C/Mécanismes neurophysiologique étayant la relation de causalité entre les carences martiales et l'apparition d'un épisode dépressif	23
D/ Implication du fer dans les processus dépressifs et notamment dans les voies centrales dopaminergiques.....	24
E/ Répercussions d'une carence martiale sur l'état psychologique pendant l'enfance et l'âge adulte	27
III/ Dépression postnatale	33
A/Généralités.....	33
B/Revue de la littérature sur les Facteurs de risque de la dépression postnatale..	33
C/ Données de la littérature sur le lien entre carence martiale et dépression du post partum	35
IV/Autres oligo éléments impliqués dans les pathologies psychiatriques	36
V/ Observations cliniques	44
VI/ Retour sur quelques facteurs endogènes repertoriés dans la littérature comme pouvant expliquer des états dépressifs	65
VII/ Conclusion	74
Liste des tableaux et figures	75
Etude clinique	78
BIBLIOGRAPHIE	100

Résumé :

Le fer est nécessaire pour de nombreuses fonctions vitales (transport d'oxygène, respiration cellulaire, fonction immunitaire). Mais il joue également un rôle critique dans la morphologie du cerveau, la neurochimie et la biosynthèse énergétique. Le fer est vital dans les circuits neurochimiques et plus particulièrement dans ceux qui sont impliqués dans la régulation des comportements émotionnels.

Ces dernières années les recherches se sont multipliées dans ce domaine compte tenu de la forte prévalence de la carence en fer, et ont conclu qu'il était important de comprendre le rôle du fer dans la santé mentale. Cela nous amène également à penser qu'il est essentiel de ne pas éliminer la possibilité de carence en fer chez les patients psychiatriques et que d'autres travaux sont nécessaires afin d'optimiser les soins dispensés aux patients souffrant de divers troubles et syndrome psychiatriques.

Dans ce travail, nous reviendrons sur l'état actuel des connaissances, sur le lien entre la carence martiale et les pathologies psychiatriques, ainsi que sur l'évaluation de la supplémentation en fer dans le traitement des épisodes dépressifs endogènes à travers deux observations cliniques.

Un point sera également fait sur d'autres oligo-éléments (comme le magnésium, le zinc) en retraçant les données actuelles de la littérature sur leur lien avec les pathologies psychiatriques et notamment les états dépressifs. Quelques facteurs de risque de dépression endogène seront également abordés, en effet ce sont des facteurs de risque à ne pas négliger comme en atteste la bibliographie sur le sujet et ils sont facilement objectivables notamment par les examens paracliniques (Bilan thyroïdien, dosage de la vitamine D, dosage de la vitesse de sédimentation). Ce sont bien évidemment des potentiels facteurs de confusion qu'il faut prendre en compte notamment lors de l'analyse du lien de causalité entre dépression endogène et carence martiale.

Comme dit précédemment les recherches se multiplient concernant le lien carence martiale et pathologies psychiatriques. Mais il y a peu d'études concernant la récurrence dépressive lorsqu'il existe une carence martiale initiale. C'est pourquoi j'ai voulu me pencher sur cette relation à travers une étude clinique.

I/ Pourquoi s'intéresser à la carence martiale en psychiatrie ?

A/ Epidémiologie des carences en fer

La carence en fer est le trouble nutritionnel le plus commun et le plus répandu dans le monde. Sa Prévalence est importante tant dans les pays en développement qu'industrialisés. 2 milliards de personnes, soit plus de 30% de la population mondiale souffrent d'anémie, principalement en raison d'une carence en fer. La carence en fer est la maladie qui frappe le plus grand nombre de personnes, elle constitue donc une affection de santé publique ayant atteint des proportions épidémiques. Les conséquences de cette carence sont majeurs (réduction de la capacité de travail des individus avec donc des conséquences économiques graves sur le plan national. Globalement, ce sont les personnes les plus vulnérables, les plus pauvres et les moins instruites qui sont les plus touchées par la carence en fer, et ce sont elles qui ont le plus à gagner à sa réduction. Dans les pays en voie de développement, 1 femme enceinte sur 2 et environ 40% des enfants d'âge préscolaire seraient anémiques. L'anémie joue un rôle dans 20% des décès maternels. Les conséquences sont majeures sur le développement physique et cognitif, avec notamment une hausse du risque de morbidité chez l'enfant et comme dit précédemment une baisse de la productivité au travail chez l'adulte.

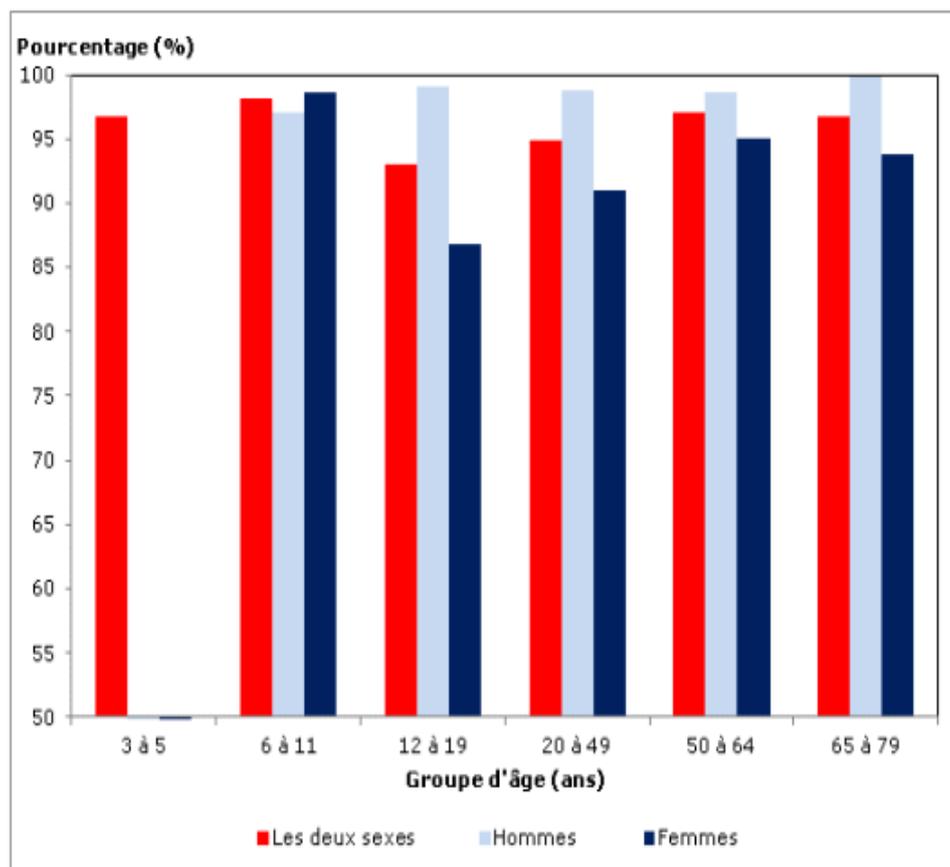
- Prévalence de la carence Martiale

L'insuffisance Fer est donc reconnu comme étant pandémique et affectant toutes les tranches de la population. Sa prévalence est donc majeure dans le Monde, avec 30% de la population mondiale atteinte d'anémie ferriprive.

Les causes de ce déficit sont multiples.

Des déficits en fer ont été rapportés dans des pays en voie de développement mais aussi dans les pays industrialisés comme le Canada, le Royaume Uni, l'Autriche, la Finlande, l'Allemagne ou la Nouvelle Zélande.

L'exemple à travers le graphique ci dessous du statut martial des canadiens de 3 à 79 ans de 2009 à 2011. La plupart des Canadiens (96 %) avaient des concentrations suffisantes de ferritine sérique, ce qui indique que la majorité de la population canadienne possédait des réserves suffisantes de fer. Toutefois, le pourcentage de personnes ayant des concentrations suffisantes de ferritine sérique variait selon les groupes d'âge et de sexe (graphique 1), les hommes (99 %) étant plus susceptibles d'avoir des réserves de fer suffisantes que les femmes (92 %). C'est parmi les filles de 12 à 19 ans qu'on retrouvait le pourcentage le plus faible de personnes ayant des concentrations suffisantes de ferritine sérique (87 %), ce qui donne à penser qu'elles étaient les plus à risque d'avoir des carences en fer.

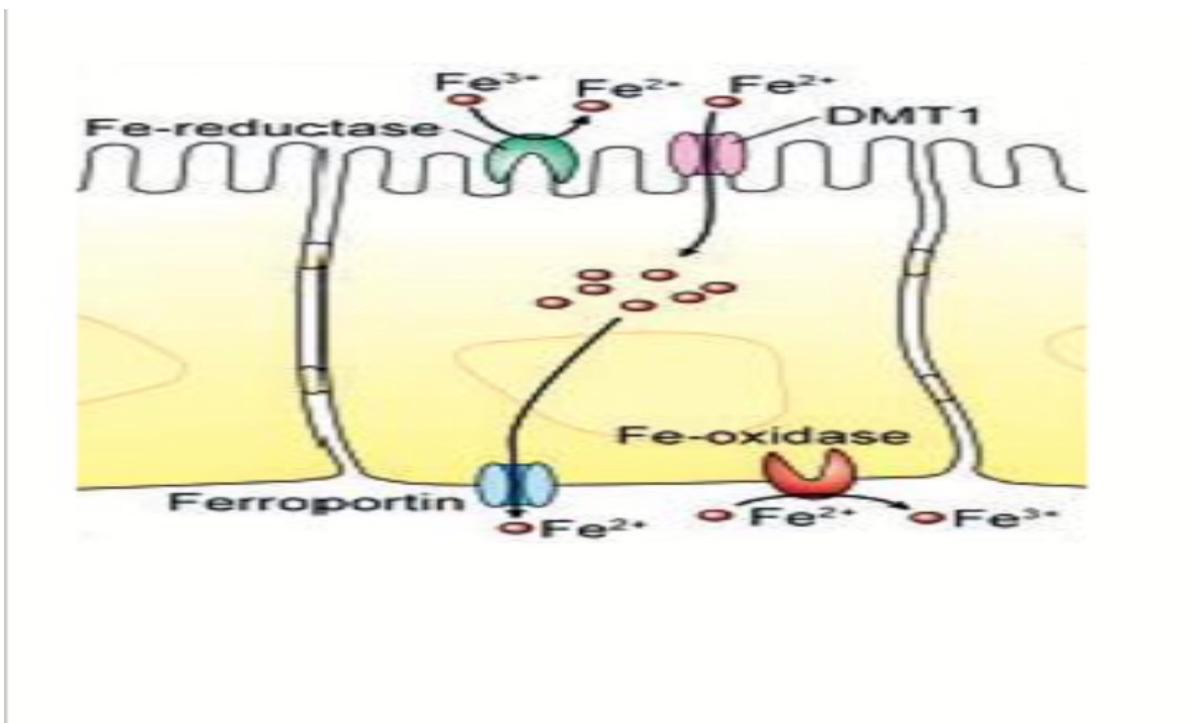


B/ Métabolisme et différents rôles du fer

La quantité totale de fer présente dans l'organisme est d'environ quatre grammes chez l'homme et trois grammes chez la femme. Cette quantité se compose à deux tiers de fer fonctionnel essentiellement dans l'hémoglobine, nettement moins dans la myoglobine et lié comme facteur dans des enzymes (peroxydases, cytochromes). Le fer est nécessaire pour de nombreuses fonctions vitales, y compris le transport d'oxygène, la respiration cellulaire, la fonction immunitaire, le métabolisme de l'oxyde nitrique et la synthèse de l'ADN. La carence en fer est très répandue dans le monde et entraîne une anémie, une diminution de la fonction immunitaire, une croissance retardée et une diminution de la thermorégulation. Le métal joue également un rôle essentiel dans la morphologie du cerveau, la neurochimie et la bioénergétique. Une mauvaise myélinisation du cerveau résultant de la carence en fer dans le développement précoce a des effets durables sur les fonctions comportementales. Ce large spectre de fonctions explique, que le spectre des symptômes et des résultats cliniques liés à la carence en fer soit aussi vaste. Le tiers restant constitue le fer de réserve sous forme de ferritine et d'hémosidérine, stocké dans le foie, la moelle osseuse, la rate et la muqueuse intestinale et utilisé pour l'érythropoïèse.

En tant qu'oligo-élément, le fer doit être apporté à l'organisme par l'alimentation. L'homme adulte en bonne santé devrait avoir un apport quotidien en fer de 10 à 15mg. La femme en bonne santé a un besoin légèrement supérieur en raison de la menstruation. C'est surtout en période de croissance rapide chez les enfants, durant la grossesse, pendant l'allaitement et bien entendu en cas de perte de sang chroniques que le besoin en fer est accru. Les aliments riches en fer sont la viande, les céréales, les légumineuses et les légumes. La vitamine C et les acides de fruits augmentent l'absorption du fer dans l'intestin, les fibres alimentaires, le soja, le thé noir et le café la diminuent. (cf. page 10 tableau représentant les principales sources alimentaires de fer, source : *revue médicale suisse*)(1).

Le fer bivalent (Fe^{2+}) peut être directement absorbé dans le duodénum et le jéjunum supérieur par les entérocytes, et le fer trivalent (Fe^{3+}) est réduit par la réductase ferrique à l'état bivalent. Le transporteur de métal divalent DMT1 absorbe de manière active le fer toxique pour la cellule dans les entérocytes. Celui-ci traverse la cellule et est transporté par la ferroportine vers la transferrine dans le sang. Ceci est nécessaire à son transport vers les organes cibles. L'enzyme hepcidine sert de régulateur de l'absorption du fer, elle peut fortement moduler l'absorption intestinale du fer (cf. page 9 schéma du métabolisme normal du fer à la phase entérocytaire, et page 11 schéma du métabolisme normal du fer) **Iron medline (2)**.



Métabolisme du Fer à la phase entérocytaire

SOURCES DE FER HÉMINIQUES

	Calories	Fer dans 100 gr.	Fer dans 100 calories	AJR dans 100 gr.	AJR dans 100 calories
Agneau	206	1,7	0,8	12%	6%
Lapin	206	2,4	1,2	17%	8%
Cheval	175	5,0	2,9	36%	21%
Bœuf haché	293	1,8	0,6	13%	4%
Bison	143	3,4	2,4	24%	17%
Poulet	190	1,2	0,6	9%	5%
Jambon	178	2,5	1,4	18%	10%
Gésier de poulet	154	3,2	2,1	23%	15%
Foie de veau	193	6,0	3,1	43%	22%
Foie de bœuf	192	6,5	3,4	47%	24%
Rognon de bœuf	159	5,8	3,6	41%	26%
Cœur de bœuf	165	6,4	3,9	46%	28%
Boudin	379	6,4	1,7	46%	12%
Jaune d'œuf	366	4,4	1,2	31%	9%
Escargot	90	3,5	3,9	25%	28%
Saumon (sauvage)	185	1,0	0,6	7%	4%
Sardine	185	2,3	1,2	16%	9%
Maquereau	262	1,6	0,6	11%	4%
Thon	139	0,9	0,7	7%	5%
Colin	115	0,4	0,4	3%	3%
Poulpe	164	9,5	5,8	68%	42%
Crevette	99	3,1	3,1	22%	22%
Palourde	74	13,1	17,7	93%	126%
Moules	86	4,0	4,6	28%	33%
SOURCES DE FER NON HÉMINIQUES					
Olives	115	3,3	2,9	24%	20%
Cassis	63	1,5	2,4	11%	17%
Bette	20	2,2	11,0	16%	79%
Kombu (algue)	43	2,9	6,6	20%	47%
Nori (algue)	35	1,8	5,1	13%	37%
Chou rouge	31	0,8	2,6	6%	18%
Chou gras	43	1,2	2,8	9%	20%
Chou Kale	50	1,7	3,4	12%	24%
Citrouille	34	1,4	4,1	10%	29%
Betterave	30	0,7	2,4	5%	17%
Champignon Enoki	44	1,1	2,5	8%	18%
Mâche	21	2,2	10,4	16%	74%
Laitue romaine	19	1,0	5,1	7%	36%
Patate douce	90	0,7	0,8	5%	5%
Persil (déshydraté)	276	97,9	35,5	699%	253%

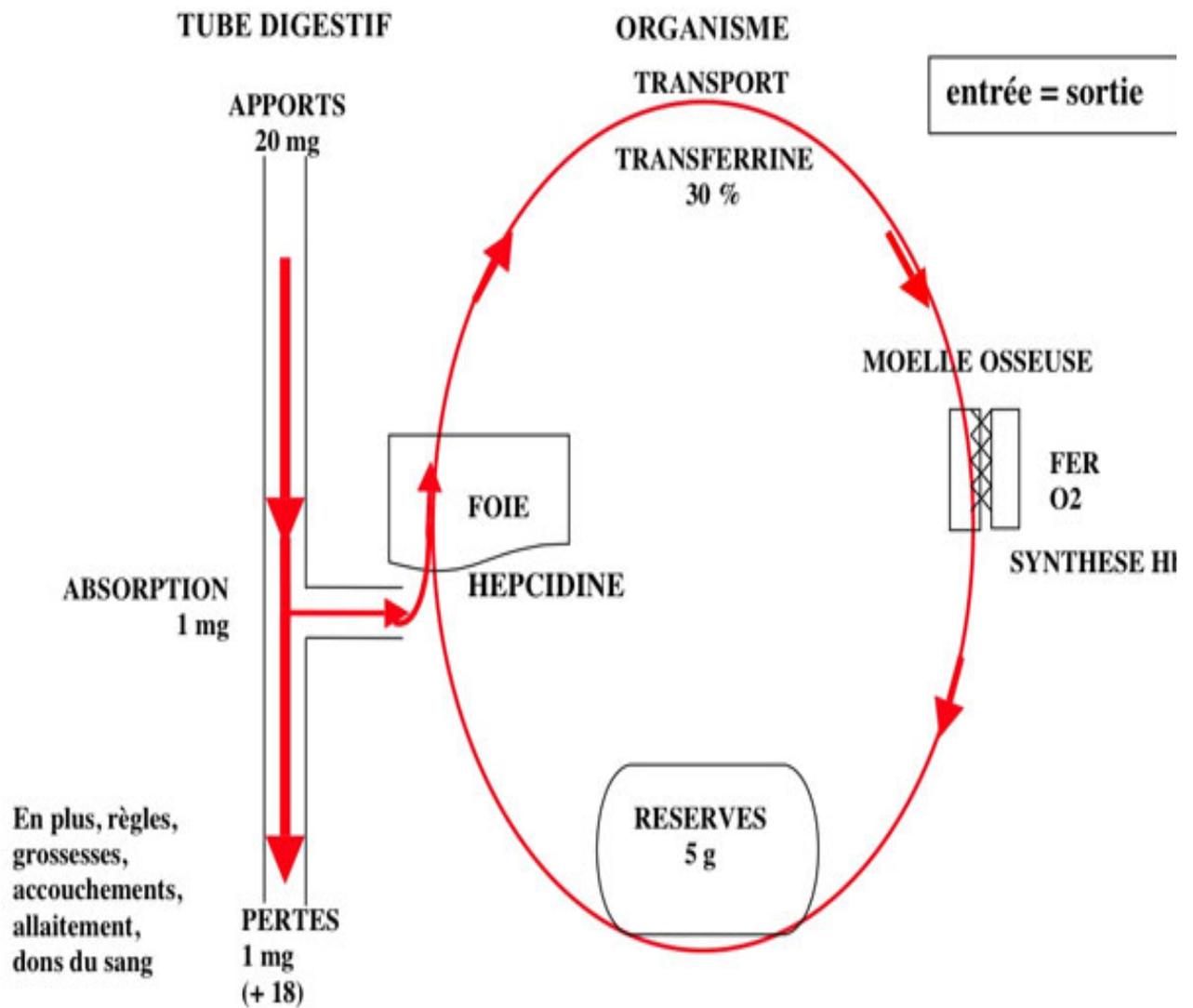


Fig. 1 : METABOLISME NORMAL DU FER (absorption réglée par l'hepcidine, hormone du fer)

C/Répercussions sur le fonctionnement cérébral

Le fer joue également un rôle essentiel dans la morphologie du cerveau, la neurochimie et la biosynthèse énergétique. Comme dit précédemment, une mauvaise myélinisation du cerveau résultant de la carence en fer dans le développement précoce a des effets durables sur les fonctions comportementales. Le fer est essentiel dans les circuits neurochimiques, y compris les systèmes monoaminergiques et l'homéostasie du glutamate et de l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Le fer est un cofacteur pour la tyrosine hydroxylase et la tryptophane hydroxylase, des enzymes responsables de la synthèse de la dopamine et de la sérotonine, respectivement (*Jonhnan. K, 2014*) (3). Puisque les monoamines et le GABA sont impliqués dans la régulation de l'humeur, de l'activité neuronale et de l'anxiété, il est raisonnable de supposer que les comportements émotionnels sont fortement affectés par les niveaux de fer du cerveau et surtout par les carences en fer. De nombreuses études ont évalué le rôle du fer dans la coordination motrice et la fonction apprentissage / mémoire, nous reviendrons dans ce travail sur celles qui se concentrent sur le comportement émotionnel et les mécanismes moléculaires sous-jacents potentiels.

D/ Généralités et aspects cliniques des différents statuts martiaux

- *Les symptômes et signes cliniques de carence*
 - La carence en fer sans anémie peut être responsable d'asthénie, d'alopécie, de fatigue intellectuelle.
 - En cas d'anémie, ceux du syndrome d'anémie chronique - ceux en rapport avec la cause du saignement (signes d'ulcère gastrique, par exemple) - ceux en rapport avec l'hyposidérémie prolongée :
 - Peau sèche et rugueuse, alopecie diffuse modérée, koïlonychie (ongles fendillés, fragiles, concaves), glossite (langue rouge, dépapillée, sensible aux mets acides,

parfois dysphagie (exceptionnel: syndrome de Plummer-Vinson, avec membranes œsophagiennes et risque de cancer œsophagien).

- L'asthénie résulte à la fois de l'anémie et du déficit en fer. Une splénomégalie modérée peut s'observer, surtout chez l'enfant. Des troubles du comportement alimentaire sont fréquents (par exemple, géophagie). Ces signes disparaissent rapidement avec le traitement martial.

- *Les signes biologiques*

→ Anémie microcytaire, Hypochrome

→ Peu régénérative

→ Souvent associée à une discrète thrombocytose, hyposidérémie importante avec augmentation de la transferrine, d'où une diminution du coefficient de fixation de la transferrine

→ Ferritinémie effondrée

→ Le myélogramme et la numération des réticulocytes sont inutiles.

- *Prescriptions des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer : (conclusions du groupe de travail de l'HAS en 2011)*

En cas d'anémie par carence en fer, la numération des réticulocytes est inutile (réticulocytes toujours bas) Il convient de rappeler la nécessité de prendre en compte le contexte clinique et de réaliser préalablement l'hémogramme.

Afin d'identifier une carence en fer, les marqueurs à doser sont :

En priorité : la ferritine sérique ; une ferritine abaissée affirme le diagnostic d'une carence en fer, et il est inutile de doser d'autres marqueurs du fer dans ce cas . En situation d'inflammation, d'insuffisance rénale chronique ou quand le résultat de la ferritine sérique n'est pas contributif (valeur normale ou élevée alors que la suspicion de carence en fer est forte): le fer sérique associé à la transferrine (permettant le calcul du coefficient désaturation de la transferrine+++) peut aider au diagnostic. Il n'y a pas d'indication à doser le fer seul et la combinaison fer sérique + ferritine sans

la transferrine pour le diagnostic d'une carence martiale. La place des récepteurs solubles de la transferrine est limitée à de rares situations en milieu spécialisé. Par ailleurs, il paraît nécessaire de respecter certaines conditions de prélèvement : Les marqueurs du métabolisme du fer doivent être prélevés à distance d'une inflammation aiguë. En cas de dosages répétés, il est préférable de les réaliser dans le même laboratoire et si ils sont dosés, le fer sérique et la transferrine doivent être prélevés le matin à jeun.

TRAITEMENT (selon recommandations HAS 2011) (4)

Le traitement des anémies par carence martiale se situe à trois niveaux :

- 1) Toujours traiter la cause d'une perte ou malabsorption en fer
 - ménorragies : traitement local
 - saignements gastriques : traitement médical des ulcères ou chirurgical des autres
 - causes de saignement chronique
 - ablation de polypes ou de cancers du colon
 - traitement d'hémorroïdes hémorragiques
 - Réévaluation des médicaments antiagrégants ou anticoagulants

- 2) S'assurer d'un apport alimentaire en fer suffisant (foie, viandes rouges et blanches, poissons, légumes secs, fruits secs, oeufs).

- 3) Prescription de sels ferreux pour recharger les stocks de l'organisme.

Principes :

- Toutes les spécialités actuelles sont faites de sels ferreux, bien mieux assimilés que les sels ferriques. L'absorption quotidienne du fer est quantitativement limitée : elle

correspond à la dose de 150 mg ou 200 mg de fer *métal* (et non de sel de fer) par jour. Une dose supérieure est inutile car non absorbée.

- Il faut prescrire 4 à 6 mois de traitement pour arriver à recharger les stocks tissulaires en fer jusqu'à ce que la ferritine soit redevenue normale.

- Les causes d'échec du traitement peuvent être :

. Une insuffisance de posologie quotidienne

. Une insuffisance de la durée du traitement +++

. Une non compliance au traitement (troubles digestifs fréquents)

. L'absence de correction de la cause du saignement

- Tous les sels ferreux sont mieux absorbés le matin à jeun, mais c'est à ce moment qu'ils entraînent le maximum de signes d'intolérance digestive : brûlures gastriques, nausées, vomissements.

La tolérance est améliorée par l'absorption en milieu de repas. Fréquente également est la diarrhée ou au contraire la constipation. Constante enfin est la coloration noire des selles.

- L'importance des signes d'intolérance digestive, le risque que le malade ne prenne pas ses comprimés de fer pour des raisons psychiatriques et la malabsorption sont les seules rares indications à l'utilisation des formes injectables.

Moyens :

Aucun sel ferreux n'a fait la preuve de sa supériorité ou de sa meilleure tolérance sur les autres.

Il ne faut pas prescrire certaines associations de fer avec des vitamines et autres composés ; le coût en est augmenté, mais non l'efficacité, souvent d'ailleurs au prix d'une posologie unitaire en fer insuffisante.

Il n'existe pas actuellement de médicament générique.

En cas d'intolérance digestive ou de malabsorption du fer, on peut recourir à des perfusions de fer

Proposition de spécialités :

Tardyferon® 2 comprimés par jour (60 kg)

Fumafer® (poudre) 2 à 4 cuillérées dose/jour (poudre chocolatée) pour le nourrisson

- *Les symptômes et signes cliniques de surdosage en fer*
- Les symptômes apparaissent en plusieurs stades et commencent par des vomissements, de la diarrhée et des douleurs abdominales.
- Une insuffisance hépatique peut apparaître au bout de plusieurs jours.
- Le diagnostic d'intoxication par le fer repose sur l'histoire du patient, ses symptômes et le taux de fer dans le sang.
- Les sujets atteints d'un empoisonnement doivent être hospitalisés.

Des comprimés contenant du fer sont souvent utilisés pour certaines formes d'anémie. Du fer est également présent dans de nombreux suppléments multivitaminés. Les personnes, en particulier les enfants en bas âge, qui abusent de ce type de pilules, sont exposées à un empoisonnement par le fer. Les flacons contenant ces suppléments sont très répandus dans les ménages et le surdosage est donc fréquent. Toutefois, les vitamines à mâcher pour les enfants ne contiennent pas beaucoup de fer, et même un tube entier ne peut fournir suffisamment de fer pour provoquer une intoxication grave. Le surdosage de suppléments alimentaires en fer pur peut, cependant, entraîner un empoisonnement grave.

L'empoisonnement par le fer est l'une des causes principales d'empoisonnement

fatal chez les jeunes enfants de moins de 5 ans. Le surdosage en fer provoque d'abord une irritation de l'estomac et du tube digestif, causant parfois des saignements. En quelques heures, il empoisonne les cellules, perturbant leurs réactions chimiques internes. En quelques jours, le foie peut être lésé. Quelques semaines après la guérison, l'estomac, le tube digestif et le foie peuvent développer des cicatrices dues à l'irritation.

- *Les symptômes*

Les empoisonnements graves par le fer provoquent généralement des symptômes 6 heures après le surdosage. Les symptômes d'empoisonnement par le fer se manifestent habituellement en 5 stades.

→ Au stade 1 (6 heures après le surdosage), les symptômes consistent en des vomissements, des vomissements de sang, de la diarrhée, des douleurs abdominales, de l'irritabilité et des vertiges. Si l'empoisonnement est très grave, une respiration rapide, un rythme cardiaque accéléré, le coma, la perte de connaissance, des convulsions et une baisse de la pression artérielle peuvent se manifester.

→ Au stade 2 (6 à 48 heures après le surdosage), l'état du sujet paraît s'améliorer.

→ Au stade 3 (12 à 48 heures après le surdosage), une très basse tension artérielle (état de choc), de la fièvre, des saignements, un ictère, une insuffisance hépatique et des convulsions peuvent se manifester.

→ Au stade 4 (2 à 5 jours après le surdosage), le foie cesse de fonctionner et les sujets peuvent décéder d'un état de choc, d'un saignement et d'anomalies de la coagulation sanguine. La glycémie peut diminuer. Une confusion et une léthargie ou le coma peuvent survenir.

→ Au stade 5 (2 à 5 semaines après le surdosage), l'estomac ou l'intestin peuvent s'obstruer du fait de cicatrices constrictives. La cicatrisation dans ces deux organes peut provoquer une douleur abdominale, à type de crampes et de vomissements. Des lésions sévères du foie peuvent se développer plus tard (cirrhose...).

- *Le diagnostic et le traitement*

Le diagnostic d'intoxication par le fer repose sur l'histoire du patient, ses symptômes et le taux de fer sanguin. En cas d'ingestion de nombreux comprimés, ceux-ci peuvent parfois être visibles sur les radiographies de l'estomac ou de l'intestin.

Les patients qui présentent des symptômes ou de hauts niveaux de fer dans le sang doivent être hospitalisés. Cependant, une grande quantité de fer peut rester dans l'estomac même après les vomissements. On peut aussi administrer une solution de polyéthylène glycol par voie orale ou par une sonde gastrique, afin de laver l'intégralité de l'estomac et de l'intestin.

De la déféroxamine, médicament liant le fer dans le sang (on parle de « traitement par chélation ») pour lui permettre de passer dans l'urine, est administré par voie intraveineuse si l'intoxication est grave.

II/ Les états dépressifs

A/ Généralités

D'après la publication de la DREES (direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques), la dépression est l'une des maladies psychiques les plus répandues en France. La dépression concernerait plus de 3 millions de personnes. Sa prévalence est estimée entre 5 % et 12 % selon les sources et les outils de mesure utilisés.

Près de 1,5 millions de personnes sont concernées par des épisodes d'intensité sévère. Près de 8 millions de Français ont vécu ou vivront une dépression au cours de leur vie. (**Recommandations HAS, 2014**) (5).

L'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) a publié une enquête en 2012 « La dépression en France (2005-2010) ». 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. (Prévalence de la dépression, cf. tableau 1)

L'état dépressif majeur se caractérise par la présence d'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 (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir (exclusion affection médicale, idées délirantes).

Parmi les autres symptômes :- trouble des conduites instinctuelles, ralentissement psychomoteur, asthénie, sentiment de culpabilité, altération cognitive dépressive, idées suicidaires, pas d'épisode mixte, altération du fonctionnement habituel, pas de prise de toxique, pas d'affection médicale générale, pas de contexte de deuil de moins de deux mois.

L'impact économique est non négligeables car selon la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), les pathologies psychiatriques et les psychotropes représentent 22,6 milliards de dépenses, soit 16 % des dépenses totales de santé en 2011.

Concernant les conséquences au travail d'un épisode dépressif récent, l'enquête « santé mentale en population générale » montre que les épisodes dépressifs entraînent une gêne au travail pour 53,8 % des hommes et pour 49,1 % des femmes.

L'impact en termes de consommation médicamenteuse est également à prendre en compte. L'Assurance maladie a actualisé en 2011 l'analyse menée en 2007, comparant la consommation et les dépenses de médicaments en Europe dans 7 pays européens (France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Espagne, Suisse, Royaume-Uni), sur la période 2006- 2009. Si la France continue d'occuper, *ex-æquo* avec l'Espagne, le second rang européen en termes de volumes consommés, l'écart avec les autres pays européens se réduit de manière significative.

La France se caractérise par la plus faible évolution en volume des 7 pays européens observés, avec une croissance annuelle moyenne de +0,5 % seulement entre 2006 et 2009. Pour les antidépresseurs, la France est le seul pays européen étudié à connaître une régression des volumes consommés : -1 % par an en moyenne entre 2006 et 2009.

Les 6 autres pays enregistrent, quant à eux, une croissance sensiblement plus élevée : +6,3 % en Espagne, +5,2 % en Allemagne, +3,4 % aux Pays Bas et +2,2 % en Suisse. Pour cette classe, la France passe du 1er au 3e rang des pays étudiés pour les volumes consommés par habitant (**Rapport HAS, 2014**) (5).

B/Modifications neuro-anatomo-physiologiques dans les états dépressifs

- Les monoamines

La plupart des études récentes dans le domaine montrent que les états dépressifs sont associés à une déficience des neurotransmetteurs monoamines impliqués dans la régulation des émotions, notamment la sérotonine, la noradrénaline, la dopamine et le GABA. Les agents thérapeutiques doivent donc agir pour réparer la déficience en monoamines cérébrales.

- Le système limbique et le cortex préfrontal

Le système limbique est considéré comme le cerveau des émotions, il se compose de l'hippocampe, l'amygdale, le fornix, le gyrus cingulaire et le thalamus (Figure 2). Les altérations neuro-anatomiques que l'on observe sur le scanner lors d'un épisode dépressif concernent principalement l'hippocampe et l'amygdale. L'hippocampe se compose de trois sous structures : le subiculum, la corne d'Ammon (composée des aires CA1, CA2 et CA3) et le gyrus denté. Il est très important dans la régulation de l'équilibre émotionnel et dans le fonctionnement mnésique.

L'hippocampe et l'amygdale ont également des connexions réciproques avec les autres structures impliquées dans le système limbique ainsi qu'avec d'autres régions préfrontales. Le cortex préfrontal se divise en plusieurs régions (cf. figure 1A et 1B) : Le cortex préfrontal dorsolatéral est impliqué dans certains processus de contrôle cognitif et dans la régulation des émotions négatives, le cortex ventromédian dans la régulation émotionnelle et l'auto-réflexion sur ses propres émotions, le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur (*Outrequin, 2016*) (6).

C/Mécanismes neurophysiologique étayant la relation de causalité entre les carences martiales et l'apparition d'un épisode dépressif

Comme vu précédemment, plusieurs aires cérébrales participent à l'humeur et à la régulation de l'appétit, du sommeil, du désir sexuel et de la mémoire et sont perturbées chez les personnes dépressives. Hormis l'hypophyse, toutes ces aires font partie de ce que l'on nomme le système limbique ; elles reçoivent, normalement, des signaux en provenance des neurones qui sécrètent entre autres de la sérotonine, de la noradrénaline ou de la dopamine (Monoamine).

Une baisse de l'activité des circuits favoriserait l'installation d'un état dépressif. De nombreuses dépressions semblent résulter, du moins en partie, de perturbations des circuits cérébraux qui utilisent des **monoamines** comme neuromédiateurs.

Les concentrations de fer cérébral sont les plus élevées dans la substance noire, le pallidum, le noyau caudé, noyau rouge et le putamen. L'accumulation rapide de fer dans ces zones est nécessaire pour le développement du cerveau et peut contribuer de manière significative à l'organisation du comportement. Dans le cerveau, le fer est particulièrement concentré dans les ganglions basaux, une zone fortement influencée par la dopamine et le métabolisme GABA. Par conséquent, les fonctions de cette région du cerveau sont très sensibles aux changements dans le statut du fer. La distribution du fer est spécifique à la région, et la sensibilité de diverses régions du cerveau à la carence en fer diffère au cours de différents stades du développement neurologique (*Jonghan Kim, 2014*) (3).

Les preuves sont formelles concernant l'association de la carence en fer avec les altérations cognitives chez l'adolescent notamment, les processus de myélinisation s'effectuant massivement en période de développement, mais certains travaux ont montré que même après correction les altérations comportementales persistent (*Jonghan Kim, 2014*) (3).

Pour étayer l'hypothèse de l'implication du fer dans les comportements émotionnels qu'il soupçonne fortement chez l'homme, John.I se penche sur le comportement émotionnel dans le modèle animale(rats) et montre que les rats carencés en fer sont beaucoup plus anxieux que les rats témoins non carencés. Il montre également que

cette carence entraîne une perturbation au niveau des voies centrales de la dopamine. Nous verrons par la suite que d'autres études se sont penchées sur le lien étroit entre le fer et les voies centrales dopaminergiques. John.I soutient ici que le jeune rat est un organisme modèle pour les études comportementales pour explorer l'influence de la carence en fer sur la fonction cérébrale, compte tenu notamment de la similitude des comportements avec l'humain (*John.I, 2002*) (7).

D/ Implication du fer dans les processus dépressifs et notamment dans les voies centrales dopaminergiques

L'effet agoniste dopaminergique est clairement reconnu dans la littérature pour son effet antidépresseur, un bon moyen de se rendre compte de cette action serait de comparer le fer à un agent pharmacologique dopaminergique (Sifrol, zyban...).

- Prenons le syndrome des jambes sans repos afin d'illustrer cette comparaison.

Rappel sur le syndrome des jambes sans repos :

Cliniquement elles sont décrites comme des impatiences profondes, situées souvent entre le genou et la cheville, bilatérales, survenant au repos, assis ou allongé, le soir et la nuit, elles sont soulagées transitoirement par les mouvements. Le trouble sensitif est le plus souvent décrit par les patients comme des brûlures, des douleurs.

Le retentissement de ce syndrome se voit essentiellement sur le sommeil avec des difficultés à l'endormissement car (car augmentation du temps de latence d'endormissement) et des réveils nocturnes (3,4/nuit) avec en conséquent une qualité de vie altérée.

Il existe des formes primaires (Antécédents familiaux, début précoce, évolution lente) et secondaires (carence martiale : ferritinémie < 50mcg/l, iatrogène : neuroleptiques, antidépresseurs, antihistaminiques, polyarthrite rhumatoïde, maladies neurologiques (neuropathies, maladie de parkinson).

La sévérité du syndrome est évaluée à l'aide de l'échelle IRLSSG avec dix items cotant chacun de 0 à 4. Ces items sont : un désagrément, un besoin de bouger, une amélioration par le mouvement, une perturbation du sommeil, une fatigue ou somnolence, la gravité globale, la fréquence hebdomadaire, la durée des symptômes, l'impact sur la vie quotidienne et l'humeur. Si le score est > à 11 on parle d'intensité légère, sévère quand > à 20, très sévère quand > à 30.

Les diagnostics différentiels sont essentiellement neurologiques et vasculaires (cf. Figure 1)

La physiopathologie de ce mécanisme est complexe et partiellement connue, une susceptibilité génétique ainsi qu'un dysfonctionnement dopaminergique serait le plus suspecté.

Le traitement comprend comme possibilité des agonistes dopaminergiques, des antiépileptiques (incluant des benzodiazépines), du fer et est organisé selon la sévérité et la fréquence des symptômes. Il faut dans un premier temps limiter les facteurs favorisants (hygiène de sommeil plus régulière, limiter la caféine, éviter les médicaments qui accentuent le SJRS (neuroleptiques, y compris le Vogalène et le Pimpéran, antihistaminiques, antidépresseurs)

→ Si les symptômes sont intermittents : Levodopa épisodique

→ Si les symptômes sont supérieurs à 3j/7 : Agoniste dopaminergique comme le Sifrol par exemple.

→ Penser à compenser une éventuelle carence martiale si ferritinémie < 50mcg/ml. **(Isabelle ainulf, 2014) (8).**

Il n'est pas clair qui est préféré entre le supplément de fer et un agoniste de la dopamine dans le traitement du syndrome des jambes sans repos (SJRS). En effet la littérature revient sur l'effet agoniste dopaminergique du fer pour traiter le SJRS

mais peu d'études comparatives avec le traitement de référence (le Pramipexole utilisé pour son effet agoniste dopaminergique) sont retracées dans la littérature.

Hormis cette étude de **(Lee.c, 2014)** (9) qui étudie l'efficacité de la supplémentation en fer par voie orale et du Pramipexole pour le traitement du RLS avec une ferritine sérique faiblement normale (15-50 ng / ml).

L'étude consistait à administrer soit du fer, soit du Pramipexole chez des patients présentant un SJRS de même sévérité et des taux de ferritine sérique identiques. La réponse au traitement est définie par l'auteur par une diminution du score IRLS d'au moins 50%. L'étude concluait de façon significative que les taux de réponses étaient identiques dans les deux groupes et aux différents temps d'évaluation. L'auteur émettait néanmoins des réserves quant à l'efficacité en monothérapie de ces deux traitements mais certifiait néanmoins que leur utilisation seule était équivalente.

L'hypothèse selon laquelle le fer aurait un mécanisme d'action (en l'occurrence agoniste dopaminergique) similaire au Pramipexole semble renforcer par cette étude. Le fer agit donc certainement de manière similaire au Pramipexole de par son effet agoniste dopaminergique.

Mais qu'en est-il de l'effet antidépresseur du Pramipexole ? Peut-on utiliser cette molécule agoniste dopaminergique afin de traiter les épisodes dépressifs ? L'hypothèse initiale de l'implication du fer dans le traitement des épisodes dépressifs n'en serait que renforcée.

Citons par exemple **Horl.h** qui a étudié l'efficacité du Pramipexole en traitement adjuvant des dépressions résistantes unipolaire (stade 2) et qui a montré des résultats satisfaisant, même si des biais étaient à prendre en compte (essai ouvert, échantillon de petite taille..) **(Horl.h, 2012)** (10).

D'autres études ont également vantées les mérites du Pramipexole dans les dépressions unipolaires résistantes mais au stade 1.

Les mécanismes qui sous-tendent l'effet antidépresseur du Pramipexole ne sont pas clairement élucidés. Une étude récente sur la neuroimagerie, cependant, a montré que l'amélioration clinique avec l'augmentation du Pramipexole dans la dépression bipolaire était associée à une réduction du métabolisme régional dans le cortex orbitofrontal, le cortex préfrontal ventrolatéral et le cortex préfrontal antéroamique. Cette constatation confirme le rôle du système dopaminergique central dans la pathophysiologie de la dépression élevée dans la dépression (**Mah L, 2011**) (11).

E/ Répercussions d'une carence martiale sur l'état psychologique pendant l'enfance et à l'âge adulte

Des précurseurs sur le sujet montraient déjà le rôle du fer pendant l'enfance, notamment dans les retards de Développement (**lozoffb, 1991**) (12). Cortese objective dans une étude comparative et contrôlée un taux de ferritine sérique bas chez les adolescents présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, ces recherches voulant faire le lien avec le taux de fer cérébral objectivé par IRM n'étaient pas significatives (**Cortese S, 2012**) (13).

Chen s'intéresse aux enfants et adolescents ayant une carence martiale et montre que ces derniers sont plus à risque de développer des pathologies psychiatriques tel que :

- trouble dépressif unipolaire : (1,6% contre 0,6%, $p < 0,001$)-
- trouble anxieux (1,5% contre 0,7%, $p < 0,001$), -
- ASD (0,8% contre 0,3%, $p < 0,001$),
- TDAH (2,8% vs 1,8%, $p < 0.001$),
- trouble tique (0.8%contre 0.5%, $p = 0.044$),
- retard de développement (5.2% vs 2.4%, $p < 0.001$)
- retard mental (2.5% contre 1.0%, $p < 0.001$).

Cette étude présente néanmoins quelques biais (inclusion entre autres..) et nécessite d'autres études de cohorte mieux menées pour renforcer ce lien de causalité, mais la suspicion est grande. Il en vient même à recommander dans la pratique clinique une mise en place rapide de fer pour ne pas nuire au développement de la régulation et de la cognition émotionnelles (**Chen, 2013**) (14).

En France les chercheurs se sont surtout penché sur l'association carence martiale et trouble déficitaire attentionnel avec hyperactivité. Une étude sur le taux de ferritine et le TDAH a été menée par le Service de Psychopathologie de l'enfant et de l'adolescent de l'hôpital Robert Debré (**Konofal**) (15) entre mars 2002 et juin 2003.

Les enfants au TDAH reconnu et diagnostiqué présentaient un taux de ferritine < 30ng/mL pour 84% d'entre eux, avec cependant des taux d'hémoglobine normaux, suggérant que le taux bas de ferritine pouvaient être lié au TDAH plus qu'à une anémie. Il a été également noté que plus le taux de ferritine était bas et plus les troubles étaient sévères. Il est à noter que l'étude ne porte pas sur des enfants présentant des carences ou des troubles alimentaires.

En septembre 2004, un essai multicentrique a été mis en place pour supplémenter en sulfate de fer les enfants atteints de Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité dont la ferritine est basse. L'objectif étant de voir si l'état de santé peut s'améliorer et si éventuellement ils peuvent se passer d'autres thérapeutiques. Cette étude est la première à mettre en évidence la carence en fer chez les enfants atteints de TDAH et a bénéficié d'un brevet de la mission de valorisation de l'AP-HP.

Deux groupes ont été constitués : un groupe témoin recevant un placebo et un groupe test recevant un complément en fer à raison de 80g de sulfate ferreux, une fois par jour le matin, sous forme oral (Tardyferon) pendant 12 semaines. Les effets de supplément en fer sur le TDAH ont été examinés.

Le taux de ferritine a augmenté dans le groupe test traité avec le Tardyferon et la

sévérité du trouble TDAH significativement diminué après 12 semaines de traitement. Une importante amélioration de l'attention a été notée, les symptômes d'agitation des membres ont été réduits. Il n'a rien été noté, ni modification sanguine, ni amélioration du TDAH, dans le groupe recevant le placebo.

La conclusion est une nette amélioration de l'attention, de l'impulsivité, de l'hyperactivité. Un tiers des symptômes du TDAH pourrait s'expliquer par les faibles réserves en fer.

Les études précédentes cherchant à évaluer le fer dans le TDAH reposaient sur le taux de ferritine dans le sérum, qui est un marqueur périphérique du taux de fer. La corrélation entre cette concentration de ferritine sérique et le taux de fer dans le cerveau restait incertaine, une autre étude dans L'article intitulé « **Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder** » montre qu'un déficit en fer localisé dans certaines structures cérébrales serait impliqué dans la physiopathologie du TDAH.

Le but de cette nouvelle étude réalisée par plusieurs hôpitaux français et étrangers était d'estimer le taux de fer par IRM dans différentes zones du cerveau d'enfants ayant un TDAH ou non ainsi que leur taux de ferritine (36 enfants : 18 enfants ayant un TDAH, 18 sans TDAH dont 9 contrôles sains et 9 autres contrôles psychiatriques).

Les enfants ayant un TDAH montrent une plus faible quantité de fer estimée dans le thalamus droit et gauche en comparaison des contrôles sains, de même que le taux de ferritine est plus bas chez les enfants ayant un TDAH. Les auteurs concluent que le faible taux de fer dans le thalamus pourrait être impliqué dans le TDAH.

Ces jeunes patients présentent donc un risque plus élevé de troubles psychiatriques et ceux ci ont surtout été mis en évidence dans ce contexte de TDAH.

Répercussion d'une carence martiale sur l'état psychologique à l'âge adulte

Une étude récente menée par **Kassir. A** en **2016** (16) faisait l'observation de l'ampleur de la carence martiale parmi les patients suivis en ambulatoire par un psychiatre exerçant au sein d'un cabinet libéral de ville durant la période de janvier 2012 et décembre 2013.

Parmi les patients psychiatriques inclus dans ce travail d'observation mené sur 2 ans dans un cabinet de psychiatrie de ville et comprenant une majorité de femmes, un pourcentage élevé de sujets (> 80 %) s'est avéré présenter une carence martiale selon les critères définis, dont plus de la moitié a répondu favorablement au traitement par fer oral. Ce dernier semble avoir potentialisé l'effet des psychotropes, réduit de nombreux symptômes psychiatriques et le syndrome des jambes sans repos, amélioré les performances cognitives, et diminué la probabilité du recours à l'hospitalisation psychiatrique.

Ce travail d'observation incite à reconsidérer à la hausse les valeurs minimales de références fixées par les laboratoires d'analyses à propos de la ferritinémie et du CST afin de ne pas méconnaître les symptômes psychiatriques liés à une carence martiale et en l'absence de toute anémie. Lorsque la ferritinémie est ≤ 100 ng/mL, il s'avère utile d'entreprendre un traitement martial jusqu'à l'obtention d'une valeur supérieure à ce taux. Lorsque ce dernier dépasse les 100 ng/mL car influencé par une éventuelle pathologie somatique comorbide (inflammatoire par exemple), nous recommandons en cas de CST < 30 % la mise en place d'un traitement martial jusqu'à l'obtention d'un chiffre ≥ 30 %.

Cependant même si les résultats sont encourageants, l'existence d'un biais au cours de l'appréciation de l'évolution de la symptomatologie clinique sous traitement par fer

ne peut être récusée en l'absence d'échelle d'évaluation objective des troubles observés. Un effet de type placebo du traitement par fer ne peut être également exclu au sein de la population améliorée, de même que la survenue de facteurs favorables concomitants au traitement et méconnus par le clinicien.

Le diagnostic et le traitement d'une éventuelle pathologie somatique sous-jacente à la carence en fer sont recommandés. Des études randomisées incluant des critères d'évaluation plus objectifs sont requises pour appuyer les résultats de notre travail et optimiser la prise en charge des patients souffrants de troubles et de syndromes psychiatriques divers.

L'étude de cette relation s'étend largement dans le monde scientifique comme le montre cette étude menée au Japon auprès de 312 hommes, et qui concluait que ceux qui présentaient des niveaux inférieurs de concentration de ferritine sérique avaient une prévalence plus élevée de symptômes dépressifs (*Yl.s, 2011*) (17).

D'autres études montrent également des résultats satisfaisants concernant ce lien entre carence martiale et dépression unipolaire, mais qui doivent toujours être analysés avec précaution compte tenu de l'aspect transversale du lien qui empêche dans certaine situation de mettre en avant une relation de causalité (prise en compte d'éventuels facteurs de confusion comme par exemple l'existence d'un syndrome inflammatoire).

L'effet de la carence martiale sur le trouble bipolaire n'est pas clair à l'heure actuelle car les études sont moins nombreuses en comparaison avec celles qui étudient le lien carence martiale et dépression unipolaire. Les modifications structurelles se situeraient dans le cortex pré - frontal entre autres, or la carence martiale induirait

également des changements de structure de part l'altération du système des neurotransmetteurs en région pré frontal. D'autres études sont nécessaires pour étudier la causalité possible entre la carence martiale et le trouble bipolaire **(Chen)** (14).

III/ Dépression postnatale

A/Généralités

La dépression postnatale se manifeste par une symptomatologie classique d'épisode dépressif majeur (asthénie, crises de larmes, trouble du sommeil, perte d'appétit, anhédonie) avec en plus un sentiment d'incapacité allant jusqu'à une impossibilité de s'occuper de leur enfant.

L'atypie concernant ce syndrome repose sur le fait que la symptomatologie anxieuse est souvent au premier plan ce qui explique que la DPN passe souvent inaperçue.

En effet, selon les études, on estime que 10% des femmes présentant cette pathologie sont reconnues et prises en charge et que seulement 50% des DPN sont diagnostiquées.

B/Revue de la littérature sur les Facteurs de risque de la dépression postnatale

Facteurs de risque biologique (endogènes): génétiques, épigénétiques et endocriniens. Une méta - analyse de **Beck (1996)** (18), réalisée à partir de 44 études fait émerger des facteurs de vulnérabilité (exogènes) dont le stress parental, le stress des conditions de vie, le soutien social, la précarité sociale, l'insatisfaction maritale, les évènements de vie, les antécédents psychopathologiques, le névrosisme, grossesse non désirée, statut socio économique. Dans une revue importante de la littérature de **Kovess et Coll (2001)** (19), il est conclut que la plupart des problèmes de santé mentale sont liés à des facteurs de vulnérabilité psychosociaux.

Un recherche récente menée en France retrouve comme facteurs de risque les plus significatifs, la dépression anténatale, les violences conjugales, le statut de migrant, les complications postnatales(infections, abcès périnéal, endométrite, embolie pulmonaire) (**Gaillard. A, 2014**) (20).

La dépression maternelle a des conséquences sur le développement du bébé (retard de développement cognitif et difficultés d'interactions sociales).

Une étude récente a permis de montrer qu'il existait chez les enfants des mères déprimées un risque 4 fois plus important de développer un trouble psychiatrique vers l'âge de 10 ans (**Pawby.s, 2008**) (21).

La revue de Gunliks portant sur l'impact chez l'enfant du traitement d'une DPN a permis de mettre en valeur que la prise en charge de la dépression postnatale permettait d'observer une rémission dans l'expression symptomatique des enfants en termes de troubles émotionnels et comportementaux, mais pas en ce qui concerne le développement cognitif ni pour les stratégies d'attachement (**Gunlicks ML, 2008**) (22).

La prise en charge de la DPN constitue donc un problème majeur de santé publique en témoigne l'augmentation importante des recherches scientifiques dans le domaine.

Rappelons quand même les risques à court terme de cette pathologie avec le risque suicidaire ou d'infanticide qui se majore.

L'importance également du diagnostic différentiel principal qu'est la psychose puerpérale car il implique des conséquences plus importantes en terme de prise en charge et de pronostic.

L'évolution est bonne sous traitement mais peut se faire vers un trouble bipolaire ou psychotique et justifiera ainsi la mise en place d'un traitement prophylactique.

Le traitement repose sur de la psychothérapie et se fait selon deux axes (Mère et mère-Bébé), chimiothérapie par antidépresseur +/- anxiolytique, arrêt de l'allaitement conseillé, l'hospitalisation conjointe mère-enfant est recommandée dans le cadre d'épisode sévère, en cas de défaillance maternelle grave ou de danger immédiat pour le bébé une séparation doit être envisagée avec réinstauration du contact progressive et médiatisé par les soignants.

C/ Données de la littérature sur le lien entre carence martiale et dépression du post partum

Nous avons vu précédemment que les manifestations psychiatriques se développent surtout lorsque les besoins physiologiques vis à vis du fer sont accrus. Le post partum constitue bien évidemment une période où les besoins augmentent, mais que dit la littérature à ce sujet ? Les performances cognitives et comportementales, l'interaction mère - enfant et le développement du nourrisson sont-ils affectés ?

Beard. Il s'intéresse à cela dans une étude prospective, randomisée, où il compare les variables comportementales des mères non anémiques, des mères anémiques carencées en fer non supplémentées et supplémentées en les évaluant sur une période de dix semaines à neuf mois après l'accouchement.

Ces variables ne diffèrent pas initialement entre les trois groupes et l'observation montre une amélioration de 25% ($p < 0,005$) des échelles de dépressions et de stress chez les mères supplémentées tandis que les mères anémiques mises sous placebo n'ont pas améliorées leurs mesures comportementales (**beard, 2005**) (23).

Cette relation entre dépression et carence en fer également était mise en évidence dans la littérature dans d'autres contextes de besoins physiologiques accrues (chez la femme ménopausée par exemple).

Byron rapporte dans une étude, le rôle antioxydant de la ferritine et de la transferrine sur le plan du métabolisme cérébral.

IV/ Autres oligo-éléments impliqués dans les pathologies psychiatriques

A/ le zinc

Le zinc a la deuxième concentration la plus élevée de tous les métaux de transition dans le cerveau et est impliqué entre autres dans l'activation de l'insuline, le métabolisme des hormones ovariennes et testiculaires, la fonction hépatique, le développement comportemental, l'apprentissage, la cicatrisation, l'immunité à médiation cellulaire et humorale. Il est également important dans la production d'énergie, les protéines, les glucides et le métabolisme des graisses et la réplication de l'ADN, les transcriptions, la synthèse des protéines, influençant la division cellulaire et la différenciation. Dans le système nerveux central, le zinc ajuste les voies de neurotransmission d'acides aminés excitatrices et inhibitrices. Les modifications de l'homéostasie du zinc cérébral sont liées à des troubles comportementaux tels que l'anorexie, la dysphorie, l'apprentissage et la fonction cognitive et certains troubles neurologiques, à savoir l'épilepsie et la maladie d'Alzheimer. Bien que tous les oligo-éléments essentiels pour les humains et les animaux aient des fonctions connues pour les activités neuronales, des oligo-éléments tels que le zinc et le fer sont transportés dans le cerveau adulte et sont des composants plus que nécessaires pour cette activité. La déficience nutritionnelle de Zinc est fréquente dans les pays en développement, en particulier les populations qui consomment des régimes à base de riz. Plusieurs études ont montré que le zinc est impliqué dans la pathophysiologie et le traitement de la dépression, notamment cette étude de **Cunha de 2008** (24), menée sur un modèle animale où l'effet antidépresseur a été évalué. Dans cette étude le chlorure de zinc ($ZnCl_2$) a été administré seul ou en combinaison avec différentes classes d'antidépresseurs par voie orale (po) à la souris et la réponse comportementale dans le test de suspension de queue (TST), un test prédictif d'action antidépresseur, a été étudiée. Le $ZnCl_2$ à une dose de 10 et 30 mg / kg per os a réduit le temps d'immobilité dans le TST, sans affecter l'activité locomotrice dans le test en champ ouvert. Les antidépresseurs de la fluoxétine, de la paroxétine, de l'imipramine, de la desipramine et du bupropion ont produit une réduction significative du temps d'immobilisation dans TST à des doses antidépresseurs équivalentes. Le traitement combiné de ces mêmes molécules à des

doses inférieures avec du zinc a entraîné une réduction significative du temps d'immobilisation dans le TST par rapport aux groupes traités par Zinc ou avec des antidépresseurs seuls. En outre, les effets synergiques du zinc avec les antidépresseurs ont été montrés dans le TST, suggérant qu'une amélioration de la réponse au traitement antidépresseur se produit lorsque le zinc est combiné avec différentes classes d'antidépresseurs.

Citons une autre étude (**Styczen, 2017**) (25) dont le but était de déterminer et de comparer la concentration de zinc dans le sang des patients dépressif (stade actif ou rémission) et des volontaires sains (témoins), pour discuter ainsi de son utilité clinique potentielle en tant que biomarqueur de la maladie. Dans cette étude, 69 patients atteints d'un épisode dépressif actuel, 45 patients en rémission et 50 témoins ont été inscrits. La concentration de zinc a été mesurée par spectrométrie d'absorption atomique électrothermique (ET AAS). Les résultats obtenus ont révélé que la concentration de zinc en phase déprimée était statistiquement inférieure à celle des volontaires sains [0,89 contre 1,06 mg / L], alors que le taux de zinc chez les patients en rémission n'était pas significativement différent des témoins [1,07 vs 1,06 mg / L, respectivement. La concentration sérique de zinc ne dépend pas des caractéristiques atypiques de la dépression, de la présence de symptômes psychotiques ou du syndrome mélancolique, de l'âge, de l'apparition ou de la durée de la maladie, du nombre d'épisodes dans la durée de vie, de la durée de l'épisode / rémission et de la gravité de la dépression mesurée par l'échelle d'évaluation de Hamilton pour la dépression (HDRS) et l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS). Cette étude va comme celle citée précédemment dans le sens de l'existence d'un lien entre le déficit en zinc et les états dépressifs. Ces résultats peuvent également indiquer que la concentration sérique de zinc pourrait être considérée comme un marqueur biologique potentiel des épisodes dépressifs.

Cependant d'autres études cliniques n'ont pas confirmé cette association, la discordance entre ces données présentées dans les différents articles peut provenir des différences dans le temps de la mesure du zinc, par exemple phase de dépression / rémission, diagnostic de dépression - résistant au traitement / non résistant, pharmacothérapie antérieure / actuelle, durée de la maladie, genre et variabilité alimentaire (**Swardfager 2013**) (26).

Les mécanismes de l'activité antidépresseur du zinc peuvent être liés à son influence sur les systèmes neurologiques, inflammatoires et immunologiques.

En effet, bien que les études d'association ne vont pas forcément dans le même sens concernant ce lien de causalité, une association peut néanmoins être suspecté, ne serait-ce qu'en analysant les propriétés de l'oligoélément.

Le zinc joue plusieurs rôles dans la régulation des circuits glutamatérgiques de l'hippocampe et de la corticale qui assurent la régulation affective et la fonction cognitive.

La libération pré-synaptique du zinc à partir des terminaux axonaux des neurones glutamatérgiques est proéminente dans l'hippocampe où le zinc exerce des effets pleiotropes complexes sur la plasticité neuronale, la neurogénèse et la viabilité neuronale affectant l'apprentissage, la mémoire et la régulation des affects. Les propriétés neuroprotectrices du zinc aux concentrations physiologiques peuvent être attribuables au blocage de l'afflux excitotoxique de Ca^{2+} et à la régulation positive des systèmes antioxydants cellulaires. L'administration chronique de zinc peut augmenter l'expression du BDNF, une caractéristique de l'activité antidépresseur requise pour une neuroplasticité accrue et une neuroprotection (**Swardfager 2013**) (26).

Comme nous l'avons vu précédemment, L'activité antidépresseur du zinc dans les modèles animaux semble être additive avec les effets des antidépresseurs monoaminérgiques. Les mécanismes responsables de la potentialisation sont méconnus, mais ils peuvent impliquer des propriétés synergiques (additifs sérotoniques, cholinérgiques ou neurotrophiques) ou complémentaires (glutamatergiques, antioxydantes).

Le zinc peut être nécessaire pour les effets des antidépresseurs traditionnels, car les patients résistant au traitement ont des niveaux de zinc sérique inférieurs et les antidépresseurs affectent l'homéostasie du zinc, normalisant la distribution régionale

du zinc dans le cerveau. À ce jour, les résultats des modèles animaux se sont étendus à

La clinique dans seulement 4 essais, montrant des effets apparents plus importants lorsqu'ils sont administrés comme traitement adjuvant aux antidépresseurs monoaminergiques. Les résultats de ces études suggèrent la nécessité de plus grands essais contrôlés randomisés, y compris des suivis à plus long terme pour établir la sécurité, les effets sur l'état de santé somatique. Ainsi, les changements dans l'homéostasie du zinc pourraient compromettre la neuroplasticité et contribuer au déclin neuropsychologique et psychiatrique à long terme (**Swardfager 2013**) (26).

La composante inflammatoire dans les états dépressifs est de plus en plus suspecté dans la littérature scientifique actuelle, de plus en plus de d'articles reviennent sur l'effet pathogène de l'inflammation. Et certains auteurs s'intéressent à l'association entre la réduction de zinc et les marqueurs inflammatoires dans la dépression et auraient identifiés une étroite relation.

C'est le cas des chercheurs de l'université de l'État de l'Oregon qui ont voulu comprendre les relations entre le déficit en zinc et l'inflammation. Pour cela, ils ont utilisé des cultures cellulaires humaines et un modèle de souris. Leurs résultats paraissent dans la revue *Molecular Nutrition & Food Research*.

Lors de leurs travaux, les chercheurs ont montré que le déficit en zinc stimule la réponse inflammatoire en provoquant une activation inappropriée des cellules immunitaires. « *Quand vous faites disparaître le zinc, les cellules qui contrôlent l'inflammation semblent s'activer et répondre différemment ; ceci conduit les cellules à favoriser l'inflammation.*

Or, des données de plus en plus pertinentes montrent que la dépression est associée à un processus inflammatoire modéré chronique, une activation des cellules immunitaires et du système réflexe de compensation anti-inflammatoire (CIRS).

Des résultats récents montrent qu'une dépression clinique est accompagnée d'une augmentation du stress oxydatif et nitrique et des réponses auto-immunes dirigées contre les néo-peptides. De plus, des phénomènes d'inflammation chronique s'avèrent être responsables de survenue de dépression.

En effet, les cytokines peuvent induire des comportements qui ressemblent à la dépression. Dans les études où des participants en bonne santé reçoivent des endotoxines pour stimuler la libération des cytokines, des symptômes typiques de la dépression apparaissent. Une administration de cytokines exogènes est capable d'induire des symptômes cognitifs et comportementaux de nature dépressive.

Citons l'exemple du traitement contre l'hépatite c où sur une étude menée un quart des personnes traitées avec l'interféron pour l'hépatite C développent une dépression majeure.

Les antidépresseurs comme les Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine exercent un effet immuno-modulateur négatif en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF..) et une augmentation des cytokines anti-inflammatoire (IL-10).

Les modifications vont même jusqu'à toucher l'expression génétique du mARN de ces cytokines qui semble altérée dans les dépressions récurrentes et les traitements antidépresseurs sont également capables d'agir sur l'expression mARN des substances impliquées dans les processus inflammatoires.

Ainsi, une rémission clinique de la dépression est associée à une normalisation des marqueurs inflammatoires alors qu'une absence d'amélioration est liée à la persistance d'un état inflammatoire élevé. Cette résistance aux effets immunosuppresseurs des antidépresseurs peut être expliquée par la chronicité des processus inflammatoires et le début des réactions auto-immunes.

Cela nous conduit à se poser la question sur l'origine de cette inflammation chronique et la cause de la résistance aux effets des antidépresseurs ?

On sait que tout facteur activateur de l'inflammation sans activation concomitante du CIRIS est capable d'aggraver les effets délétères des voies immuno-inflammatoires.

Citons par exemple, la dépression au sein des maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques (sclérose en plaques, parkinson, hémodialyse, thyroïdites...). A côté de ces troubles, c'est le rôle des facteurs d'environnement qui semblent contribuer comme le stress, les traumatismes, la qualité du sommeil, la qualité diététique, l'obésité, le syndrome métabolique, les exercices physiques, le tabagisme, la perméabilité du colon, la vitamine D, les soins dentaires, certaines

allergies...). Des facteurs à risque de dépression et de dérèglement immunitaire, qui ouvrent des pistes intéressantes pour le traitement et la prévention de la dépression. Parmi ces facteurs, ce sont le stress et les traumatismes psychiques qui ont été les plus étudiés en montrant leur rôle dans le développement des troubles de thymique et le dérèglement des circuits immunitaires et inflammatoires.

Les travaux sur l'animal ont confirmé les effets délétères de ces facteurs via une activation des processus inflammatoires. Chez l'homme, des stress psychosociaux sont susceptibles de stimuler les processus pro-inflammatoires des cytokines (IL-6 et TNF).

Maes était le premier à montrer que cette activation inflammatoire est la plus dominante quand les stress induisent un état psychologique excessif (détresse, anxiété, dépression).

Une étude menée en Nouvelle Zélande a suivi 1000 participants de la naissance à l'âge de 32 ans et a mis en évidence que les individus ayant vécu des stress précoces (maltraitance, abus, isolement social...) ont un risque multiplié par deux pour développer des inflammations chroniques.

En sachant que la carence en zinc peut aggraver ce processus inflammatoire, il conviendrait donc de ne pas la sous estimer afin d'éviter toute installation d'un phénomène dépressif.

Dernier point important sur le métabolisme du zinc à ne pas négliger est son lien avec le système immunitaire. En effet le zinc est nécessaire pour le développement et la maturation des lymphocytes T et B, et des anomalies immunitaires cellulaires ont été observées dans certaines études lors d'états dépressifs avec des carences en zinc.

B/ le magnésium

Le magnésium est une trace minérale et le quatrième cation le plus abondant dans le corps humain. Il active environ 300 systèmes enzymatiques et est impliqué comme une coenzyme dans de nombreuses réactions enzymatiques des organismes.

Une carence en magnésium alimentaire peut s'expliquer par divers facteurs tels que le sol des terres agricoles.

Un autre facteur est l'eau consommée. Selon une étude, compte tenu des quantités de minéraux, l'eau potable peut fournir 8% du magnésium quotidien requis par les individus **(Drywien, m, 2011)** (27).

En outre, un régime malsain qui contient une consommation élevée d'aliments transformés et de grains raffinés peut entraîner une hypomagnésémie à long terme **(Grober, u, 2015)** (28).

Par conséquent, bien que les principales sources de magnésium, y compris les légumes à feuilles vert foncé, les grains et les noix soient disponibles, une hypomagnésémie est encore observée dans de nombreuses maladies métaboliques.

Il influence le système nerveux en agissant sur la libération et le métabolisme des neurotransmetteurs et d'autres mécanismes.

Différentes études ont porté sur les relations entre les niveaux de Magnésium et une gamme de maladies psychiatriques, y compris la schizophrénie et les troubles de l'humeur. La carence en magnésium pourrait entraîner des symptômes psychiatriques abondants, y compris la dépression, les troubles du comportement, les maux de tête, les crises tonico-cloniques généralisées ainsi que les crises focales, les vertiges, les tremblements, l'irritabilité et le comportement psychotique. Une carence en magnésium a été signalée dans la dépression.

Son action sur la neurotransmission se fait en régulant et en transférant des ions, y compris le potassium et le calcium, à travers des pompes et des canaux. En conséquence, il est impliqué dans la pathophysiologie de certaines maladies neurologiques, y compris la migraine, la maladie d'Alzheimer et les maladies de Parkinson, et le trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité.

Au cours des dernières années, le rôle de cet élément a attiré beaucoup d'attention dans l'incidence de la dépression, en raison de son effet sur les canaux ionotropes non sélectifs de N-méthyl-d-aspartate (NMDA) dans le cerveau.

Pour rappel, ces canaux dépendants du glutamate ont un rôle important dans la neurotransmission et la plasticité neuronale, ils sont excités par le neurotransmetteur du glutamate et provoquent l'entrée de sodium et de calcium dans la cellule. Une fois que le sodium est introduit et que l'espace intracellulaire est dépolarisé, l'entrée du calcium s'accélère. Le calcium, par l'excitation des chemins enzymatiques, y compris la protéine kinase et la synthèse de l'oxyde nitrique, joue un rôle important dans la pathophysiologie de la dépression.

Le magnésium est l'antagoniste naturel du calcium, il inhibe les canaux ionotropes NMDA, empêche l'entrée de calcium dans la cellule, inhibant ainsi l'activation de sa cascade enzymatique ultérieure. Ainsi, le magnésium est impliqué dans l'apprentissage, la mémoire et l'humeur des individus. Dans de nombreuses études, le niveau de magnésium alimentaire par rapport à la dépression a été étudié. Bien que les résultats obtenus soient controversés, dans la majorité des études, une relation significative a été observée entre la déficience du magnésium consommé et l'incidence de la dépression.

Le résultat d'une étude de suivi de 20 ans a montré que l'apport en magnésium peut avoir un effet sur le risque de développer une dépression, et les résultats d'une étude plus récente menée par **(Afsaneh, r, 2017)** (29) indiquent que la consommation de magnésium pendant plusieurs semaines a permis d'améliorer les taux sériques de magnésium et la dépression chez les patients déprimés et diagnostiqués avec une hypomagnésémie.

Il faut savoir que les formes « nerveuses » secondaires de la déficience en Mg restent réversibles sur une longue période en normalisant simplement l'apport de Mg. Chez les patients atteints de troubles bipolaires à cycles rapides, des propriétés stabilisantes à l'humeur de la supplémentation en Magnésium ont été observées **(Singewald, 2004)** (30).

L'appauvrissement du magnésium avec une consommation insuffisante de magnésium par la mère est repris par certaines études comme pouvant être la cause

de la dépression post-partum. La lactation est connue pour épuiser également le magnésium maternel d'où l'intérêt porté par certains chercheurs quant à certaines situations de carence **(Eby, GA, 2006)** (31).

C/ le cuivre

Le cuivre a été reconnu comme un élément essentiel pendant de nombreuses années, en raison de sa présence dans d'importantes protéines et enzymes. Il est impliqué dans un grand nombre de processus métaboliques, y compris le facteur de cofacteur dans les activités enzymatiques liées à la fonction neurotransmetteur du cerveau et à la transduction du signal. En revanche, Le cuivre joue également un rôle essentiel dans les troubles neurologiques. La conversion de la dopamine en norépinephrine dans le cerveau est une étape dépendant du Cuivre, avec approximativement huit atomes de cuivre lié à chaque molécule de l'enzyme dopamine- β -hydroxylase. Des études ont montré que la carence en cuivre entraîne une diminution des concentrations de dopamine et de norépinephrine dans le cerveau des rats et affecte également de nombreuses cuproenzymes, entraînant des défauts dans la production d'ATP, la peroxydation des lipides, l'activation des hormones et la performance reproductive **(Goldhaber, 2003)** (32).

Sur la base de ces considérations, des études ont été menées sur la relation entre les niveaux de Cuivre et la dépression mentale, mais les résultats concernant les taux sériques de Cuivre dans les troubles mentaux montrent des résultats différents et complexes à déduire.

Par exemple, Crayton et Walsh dans une étude ont examiné les niveaux de Cuivre chez les femmes ayant des grossesses complétées qui avaient des antécédents de dépression du post partum (DPP) et les ont comparées à des femmes qui n'avaient pas de dépression et à des femmes qui ont déclaré avoir été déprimées, mais sans antécédents de (DPP). Les niveaux de Cu étaient significativement plus élevés chez les femmes ayant des antécédents de (DPP) que chez les femmes non déprimées et les femmes déprimées sans antécédents de (DPP) Cependant, dans une autre étude, González et ses collègues ont montré des niveaux inférieurs de cuivre chez les patients dépressifs que dans les témoins en bonne santé.

V/Observations cliniques

Une réflexion à partir de deux observations de patients ayant été hospitalisés en service de psychiatrie adulte de la conception pour prise en charge d'une dépression du post partum pour le premier et d'un épisode dépressif majeur pour le second. Nous nous intéressons au contexte particulier du statut marital pour les deux cas ainsi qu'à l'évolution clinique après supplémentation per os.

A/ Cas clinique 1

Madame R patiente de 30 ans qui a été adressée par le service des urgences de gynécologie dans l'unité d'hospitalisation de semaine de la conception un mois après un accouchement par césarienne pour une symptomatologie anxio-dépressive avec idées suicidaires.

- Antécédents
- Médico-chirurgicaux : rien à signaler.
- Psychiatriques : rien à signaler.
- Eléments biographiques

Madame R née en 1986, elle est l'aînée d'une fratrie de 2 (avec une sœur de 25 ans). Elle vit avec son Mari depuis 12 ans, elle travaille en tant qu'opératrice téléphonique et son mari est chef d'entreprise. Madame r et son mari ont eu une petit Gianni un mois avant son hospitalisation dans notre structure.

Madame r décrit une enfance et une adolescence « sans particularités », issue d'une famille aisée. Elle se décrit comme étant la petite fille forte de la fratrie « toujours avec plein d'assurance », une sorte de « meneuse de troupe » selon ses propos. Son père également chef d'entreprise et sa mère professeur des écoles lui aurait donnés tôt la responsabilité de sa plus jeune sœur ce qu'elle a su gérer

parfaitement selon ses dires prenant son rôle de grande sœur protectrice très à cœur et le faisant même avec « un grand plaisir et une immense fierté ».

A l'âge de 18 ans, elle rencontre son futur mari lors d'une soirée entre amis communs, ils s'installent rapidement ensemble, madame r qui avait comme ambition de débiter des études de droit met de côté ce projet afin d'accompagner son mari dans la création de son entreprise et aussi pour que plus tard elle puisse s'occuper de « la petite famille », elle qui pour qui ce rôle lui tient tant à cœur et qu'elle aimerait revivre avec son mari. Finalement ce projet fut différé en partie à cause de la vie professionnelle prenante de son mari qui voulait dans ses temps de loisirs encore profiter avec sa femme. Et c'est à l'âge de 30 ans comme un accord commun que le couple décide d'avoir un enfant, et c'est avec joie que quelques mois après ils apprennent le début de grossesse de Madame r.

- Episode actuel

La grossesse se déroule sans particularités, l'accouchement se fait par césarienne (facteurs de risque pour Madame r : prise de poids importante, âge (30ans), première grossesse, et le fait que la présentation était en siège).

Une vingtaine de jours avant l'accouchement on retrouve une modification comportementale avec une irritabilité (notamment à l'encontre de sa belle famille avec qui elle entretient pourtant de bon contact), culpabilité (Madame r s'excusant très fréquemment auprès de son entourage qui la décrit comme ayant nettement moins d'assurance depuis quelques jours).

L'accouchement est difficile avec un travail durant 24heures, aboutissant à une césarienne pour non progression fœtale, le nouveau né est en bonne santé.

Pendant l'accouchement, la patiente est prise d'une crise de larmes qu'elle mettra en lien avec une soudaine tristesse profonde sans réel facteur déclenchant et qui ne cédera pas à la réassurance de son entourage proche (famille, mari...)

A la maternité, son état clinique se dégrade avec des crises de larmes répétitives, des troubles du sommeil (endormissement), mésestime de soi allant jusqu'à un sentiment d'incapacité.

Dans ce contexte les obstétriciens font appel au psychiatre de liaison qui évalue l'état clinique et décide d'instaurer un traitement symptomatique à visée anxiolytique par seresta en suivant les recommandations du CRAT

Quel que soit le terme de la grossesse, on choisira si possible :

Soit l'oxazépam (Seresta®) (benzodiazépine), soit l'hydroxyzine (Atarax®) (antiH1 sédatif) aux posologies efficaces les plus faibles possibles.

En cas d'inefficacité des options précédentes, on pourra avoir recours à une autre benzodiazépine : bromazépam (Lexomil®), alprazolam (Xanax®), diazépam (Valium®), lorazépam (Temesta®)..

Dans les troubles anxieux généralisés, on pourra utiliser un antidépresseur.

On choisira la dose efficace la plus faible possible. Cependant, « sous-doser » une patiente en raison de la grossesse est souvent une mauvaise approche. En effet, ceci risque de déséquilibrer la femme enceinte sans éviter systématiquement des effets indésirables potentiels chez l'enfant

Deux semaines après l'accouchement, Mme R sort de la maternité et il est mis en place un suivi ambulatoire par un psychiatre de l'unité parent/ enfant à sa sortie.

Madame r ne se rendra finalement pas à son rendez vous (elle nous dira par la suite que s'était en partie à cause d'une bonne amélioration des symptômes.

Environ un mois après l'accouchement madame r se présente aux urgences psychiatrique de la conception pour recrudescence d'idées suicidaires et trouble du sommeil important à type de difficultés d'endormissement (mettait environ une heure avant de trouver le sommeil puis il persistait des réveils nocturnes surtout en début de nuit)

Devant l'impossibilité d'une prise en charge sur l'unité parent/enfant pour manque de place, il est donc décider d'admettre la patiente en hôpital de semaine.

Sur le bilan initial d'admission on retrouve :

- une anémie à 10,5g/dl ; microcytaire avec un VGM à 70, une ferritinémie à 50 mcg/ml, une Vs légèrement augmentée.

Une ferritinémie est demandée en plus du bilan standard devant l'état clinique avec des troubles du sommeil et la forte suspicion d'un syndrome des jambes sans repos.

Cette carence martiale modérée nous conforte dans notre hypothèse diagnostique initiale.

Effectivement la patiente se plaignait de sensations désagréables au niveau des membres inférieurs comme une tension intérieure avec un besoin de bouger toutes les cinq secondes.

Les symptômes étaient relativement calmés par la mobilisation mais cela engendrait des troubles du sommeil à type de difficultés d'endormissement.

Un questionnaire pour apprécier la sévérité des troubles fut donc réalisé. Madame rapportait à 11/20 ce qui concluait à un syndrome des jambes sans repos d'intensité légère.

Questionnaire de Madame r avec en rouge les réponses de la patiente aux différents items :

1/ De manière générale, comment évaluez vous les sensations désagréables dans vos jambes ou vos bras dues au syndrome des jambes sans repos ?

4 - Très importantes 3 - Importantes 2 - Modérées 1 - Légères

0 – Inexistantes

2/ De manière générale, comment évaluez vous votre besoin de bouger à cause des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos ?

4 - Très important 3 - Important 2 - Modéré 1 - Légère

0 – Inexistant

3/ De manière générale, les sensations désagréables dans vos jambes ou vos bras dues au Syndrome des Jambes Sans Repos ont-elles été soulagées par le fait de bouger ?

4 - Aucun soulagement 3 - Léger soulagement 2 - Soulagement modéré 1 - Soulagement complet ou presque complet 0 - Aucun symptôme à soulager

4/ Quelle a été l'importance des troubles du sommeil dus aux symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos ?

4 - Très importants 3 - Importants 2 - Modérés 1 - Légers

0 – Inexistants

5/ Quelle a été l'importance de la fatigue ou de la somnolence ressenties pendant la journée à cause des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos ?

4 - Très importantes 3 - Importantes 2 - Modérées 1 - Légères

0 – Inexistantes

6/ Dans l'ensemble, comment évaluez vous votre Syndrome des Jambes Sans Repos ?

4 - Très important 3 - Important 2 - Modéré 1 - Léger

0 – Inexistant

7/ Avec quelle fréquence avez vous eu des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos ?

4 - Très souvent (c'est à dire 6 à 7 jours par semaine) 3 - Souvent (c'est à dire 4 à 5 jours par semaine) 2 - Parfois (c'est à dire 2 à 3 jours par semaine) 1 - De temps en temps (c'est à dire 1 jour par semaine) 0 – Jamais

8/ Lorsque vous avez eu des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos, quelle a été, en moyenne leur importance ?

4 - Très importants (c'est çà dire 8 heures ou plus sur 24 heures) 3 - Importants (c'est çà dire 3 à 8 heures ou plus sur 24 heures) 2 - Modérés (c'est çà dire 1 à 3 heures ou plus sur 24 heures) 1 - Légers (c'est çà dire moins d'une heure sur 24 heures) 0 – Inexistants

9/ D'une manière générale, quel a été l'impact des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos sur votre capacité à accomplir vos activités quotidiennes (par exemple mener de manière satisfaisante votre vie à la maison, avec votre famille, vos activités avec les autres, votre vie social ou professionnelle) ?

4 - Très important 3 - Important 2 - Modéré 1 - Léger

0 – Inexistant

10/ Quelle a été l'importance de vos troubles de l'humeur (par exemple, colère déprime, tristesse, anxiété ou irritabilité) dus aux symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos ?

4 - Très importants 3 - Importants 2 - Modérés 1 - Légers

0 – Inexistants

Appréciation de la sévérité des troubles :

0 point : Aucun 1 à 10 points : Légère 11 à 20 points : Moyenne 21 à 30 points : Sévère 31 à 40 points : Très sévère

Le fait que les symptômes soient soulagés à la marche avec également un taux de fer bas nous oriente vers un SJRS secondaire dans ce contexte de grossesse avec

carence martiale (absence de prise médicamenteuses (antidépresseurs, neuroleptiques..) pouvant expliquer la symptomatologie, examen neurologique normal). Il est donc décidé de suivre les recommandations pour le traitement d'un SJRS d'intensité légère à savoir : - Hygiène de sommeil régulière, limiter la consommation de caféine, supplémentation en fer (2 comprimé de Fumafer tous les jours) avec une réévaluation du bilan martiale à 3 mois.

Un hypnotique est prescrit également en si besoin pour gérer les troubles du sommeil.

Parallèlement à ces troubles du sommeil la patiente présente également une asthénie importante avec un ralentissement psychomoteur important, les crises de larmes étaient assez rapprochées dans la journée mais également lors des premier entretiens, elle portait peu d'intérêt aux activités qu'elle affectionnait auparavant et ceci également au sein de l'unité avec peu de participations aux activités proposées, des idées suicidaires étaient présentes et apparaissaient de façon concomitante aux recrudescences anxieuses.

Les entretiens médicaux étaient centrés sur ses sentiments de culpabilité, de dévalorisation, allant jusqu'au sentiment d'incapacité d'assumer son rôle de mère.

L'échelle de l'EPDS (échelle validée au niveau internationale et utilisée comme outil de dépistage dans la littérature médicale) pour « l'Edinburgh post natal depression scale » fut réalisé à la maternité afin d'évaluer le risque d'épisode dépressif dans les semaines ou mois à venir et madame r cotait à 17/30.

Questionnaire de Madame r avec en rouge ses réponses aux différents items :

Vous venez d'avoir un bébé. Nous aimerions savoir comment vous vous sentez. Nous vous demandons de bien vouloir remplir ce questionnaire en soulignant la réponse qui vous semble le mieux décrire comment vous vous êtes sentie durant la semaine (c'est à dire sur les 7 jours qui viennent de s'écouler) et pas seulement au jour d'aujourd'hui.

Voici un exemple : Je me suis sentie heureuse : - oui tout le temps - oui la plupart du temps - non pas très souvent - non pas du tout Cela signifiera « Je me suis sentie heureuse la plupart du temps durant la semaine qui vient de s'écouler ».

Merci de bien vouloir répondre aux autres questions.

PENDANT LA SEMAINE QUI VIENT DE S'ECOULER

1-J'ai pu rire et prendre les choses du bon côté

- Aussi souvent que d'habitude - Pas tout à fait autant - **Vraiment beaucoup moins souvent ces jours-ci** - Absolument pas

2-Je me suis sentie confiante et joyeuse en pensant à l'avenir

- Autant que d'habitude – Plutôt moins que d'habitude - **Vraiment moins que d'habitude** - **Pratiquement pas**

3-Je me suis reprochée, sans raisons, d'être responsable quand les choses allaient mal

- Non, pas du tout - Presque jamais - **Oui, parfois**

- **Oui, très souvent**

4-Je me suis sentie inquiète ou soucieuse sans motifs

- Non, pas du tout - Presque jamais - Oui, parfois
- Oui, très souvent

5-Je me suis sentie effrayée ou paniquée sans vraiment de raisons

- Oui, vraiment souvent - Oui, parfois - Non, pas très souvent
- Non, pas du tout

6-J'ai eu tendance à me sentir dépassée par les événements

- Oui, la plupart du temps, je me suis sentie incapable de faire face aux situations - Oui, parfois, je me suis sentie aussi capable de faire face que d'habitude - Non, j'ai pu faire face à la plupart des situations - Non, je me suis sentie aussi efficace que d'habitude

7-Je me suis sentie si malheureuse que j'ai eu des problèmes de sommeil

- Oui, la plupart du temps - Oui, parfois - Pas très souvent
- Non, pas du tout

8-Je me suis sentie triste ou peu heureuse

- Oui, la plupart du temps - Oui, très souvent - Pas très souvent
- Non, pas du tout

9-Je me suis sentie si malheureuse que j'en ai pleuré

- Oui, la plupart du temps - Oui, très souvent - Seulement de temps en temps
- Non, jamais

10-Il m'est arrivé de penser à me faire mal

- Oui, très souvent - Parfois - Presque jamais
- Jamais

Les items 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 se cotent de 3 à 0. Les items 1 et 2 se cotent de 0 à 3.

Pour la détermination d'un score - seuil, Nicole Guedeney évalue 3 caractéristiques :

- la sensibilité qui est le reflet de la capacité de l'échelle à repérer les états dépressifs.
- la spécificité qui est la capacité de discrimination des sujets non déprimés.

- la valeur prédictive positive qui prédit pour un sujet donné, le risque qu'avec un score supérieur à la note - seuil, ce sujet soit déprimé / la valeur prédictive négative qui prédit, pour un sujet donné, le risque qu'avec un score inférieur à la note - seuil, ce sujet ne soit pas déprimé.

L'étude de Nicole Guedeney définit le score - seuil à 11 (pour une logique clinique) avec une sensibilité égale à 0,80, une spécificité égale 0,92, une valeur prédictive positive à 0,92 et une valeur prédictive négative à 0,81. On considère une dépression post-natale avérée quand le score est supérieur ou égal à 11.

Dans notre unité est réalisée une échelle d'Hamilton afin d'évaluer l'intensité de l'épisode dépressif :

1 Humeur dépressive :

(Tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, autodépréciation). 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 ; par ex. par son expression faciale, son attitude, sa voix et sa tendance à pleurer. 4. Le sujet ne communique PRATIQUEMENT QUE ces 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 sur 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 geste de suicide. 4. Tentatives de suicide (coter 4 toute tentative sérieuse).

4 Insomnie du début de la nuit :

0. Pas de difficulté à s'endormir. 1. Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir ; par ex. de mettre plus d'une demi-heure. 2. Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5 Insomnie du milieu de la nuit :

0. Pas de difficulté. 1. Le malade se plaint d'être agité et troublé pendant la nuit. 2. Il se réveille pendant la nuit (coter 2 toutes les fois où le malade se lève du lit sauf si c'est pour uriner).

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 - ou bien décrite directement par le malade, ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations (il a l'impression

qu'il doit se forcer pour travailler ou pour avoir une activité quelconque). 3. Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité. A l'hôpital : coter 3 si le malade ne passe pas au moins 3 heures par jour à des activités - aides aux infirmières ou thérapie occupationnelle (à l'exclusion des tâches de routine de la salle). 4. A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle. A l'hôpital, coter 4 si le malade n'a aucune autre activité que les tâches de routine de salle, ou s'il est incapable d'exécuter ces tâches de routine sans être aidé.

8 Ralentissement :

(lenteur de la pensée et du langage ; baisse de la faculté de concentration ; baisse de l'activité motrice). 0. Langage et pensée 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, ronges 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 qu'on pose de questions.

11 Anxiété somatique :

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 par les infirmières. Sentiment de lourdeur abdominale. 2. A des difficultés à manger en l'absence d'incitations du personnel. Demande ou a besoin de laxatifs, de médicaments intestinaux ou gastriques.

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. Coter 2 au cas où n'importe quel symptôme est net.

14 Symptômes génitaux : symptômes tels que : 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, etc. 4. Idées délirantes hypochondriaques.

16 Perte de poids : (coter soit A, soit B)

A. (D'après les dires du malade).

0. Pas de perte de poids. 1. Perte de poids probable liée à la maladie actuelle. 2. Perte de poids certaine (suivant ce que dit le sujet).

B. (Appréciation par pesées hebdomadaires par le personnel soignant lorsque des modifications actuelles de poids sont évaluées). 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.

La patiente cotant à 11 sur l'échelle d'Hamilton nous concluons à un épisode dépressif d'intensité légère.

En recoupant tous ces éléments cliniques, un traitement antidépresseur fut donc proposé à la patiente que celle ci refusa. La supplémentation martiale fut donc la seule thérapeutique médicamenteuse initiée associée aux règles hygiéno-diététiques :

- Plus de viandes et de légume, majoration de l'absorption du fer (avec une supplémentation en vitamine C et diminution du thé, café...)

A noter que le reste du bilan d'admission était négatif avec notamment une TSH et une Vitamine D normale.

- Evolution dans le service :

Au fur et à mesure de l'hospitalisation on note une évolution progressive en ce qui concerne les manifestations anxieuses mais également des idées noires associées.

Un net regain d'énergie avec une diminution de l'asthénie, et un ralentissement physique et psychique beaucoup moins prononcé.

L'étayage familiale et amicale était de bonne qualité durant la prise en charge permettant notamment un maintien du lien mère – bébé.

Compte tenu de l'amélioration clinique et de la volonté de la patiente de poursuivre les soins en ambulatoire une sortie fut donc programmée.

Lors des réévaluations ambulatoire à J+30, 2mois, puis 3mois de la sortie, on notait une amélioration de l'état clinique confirmé par les échelles, mais le changement nette fut clairement observé à 3mois (EPDS à 7 et SJRS à 2 et un Hamilton à 5).

A noter que la ferritinémie de contrôle à trois mois était à 140 mcg/ml.

L'humeur était nettement moins triste que dans les suites de l'accouchement, avec un entourage confirmant la prise de nouveau possible d'initiative de la part de la patiente, un regain de confiance en soi et notamment dans ses capacités à s'occuper de son enfant.

L'entourage confirmait effectivement une patiente retrouvant son fonctionnement de base, tel qu'ils la connaissaient avant cet accouchement.

Discussion

Mme R est une patiente de 30 ans hospitalisée pour un épisode dépressif du post partum. Elle ne présente pas d'antécédents psychiatriques personnels ou familiaux. Les premiers symptômes apparaissent avant la fin de la grossesse sous la forme d'une recrudescence anxieuse associé à un changement assez net au niveau comportemental (perte de confiance, dévalorisation).

L'épisode sera résolutif (avec aide anxiolytique) après l'accouchement, nécessitant néanmoins un suivi à distance. C'est finalement en parti à cause des symptômes avérés d'une carence en fer (SJRS) associés à un tableau de fléchissement thymique avec idées noires que la patiente va consulter de nouveau.

En ce qui concerne le SJRS l'évolution est progressive après supplémentation, et est concomitante de la nette amélioration de la symptomatologie thymique en l'occurrence environ trois mois.

Nous sommes finalement devant un tableau de dépression post natale sans facteurs de risques particulier. En effet , la patiente évolue dans un environnement social et familiale étayant, il n'y a pas d'antécédents psychopathologiques personnels ni familiaux, aucune plainte dans ses conditions de vie n'était soulevée par la patiente, et il n'y avait à priori pas d'éléments névrotiques dans son mode de fonctionnement.

Concernant les facteurs de risques potentiels de cet épisode et l'évolution sous traitement...

L'hypothèse que cette dépression du post partum est due en grande partie au taux de fer très bas paraît plausible. Rappelons néanmoins que les facteurs de risques de dépression du post partum peuvent être multiples et même si, à priori, la biographie et l'anamnèse de la patiente (absence d'antécédents personnels ou familiaux psychiatriques, pas de facteurs de stress relevés par la patiente, bonne situation maritale, entourage familiale et amicale étayant..) peuvent nous faire réfuter ces étiologies avec une forte probabilité, nous ne pouvons les écarter totalement.

En ce qui concerne la chronologie des évènements nous avons observé une amélioration également progressive des symptômes du SJRS après supplémentation orale d'où la forte suspicion de l'imputabilité du fer dans ce syndrome.

Nous avons aussi constaté une amélioration thymique franche après trois mois de prise en charge ce qui coïncide également avec le délai d'action du traitement par supplémentation ferrique. (Nette amélioration de l'échelle EPDS et Hamilton à trois mois) référencé dans la littérature.

Certes un léger « coup de pouce » a pu être donné en corrigeant le SJRS ce qui a permis d'obtenir une meilleure qualité de sommeil mais la probabilité de cette hypothèse semble amoindrie par l'évolution concomitante du SJRS et de la thymie.

Le fait de ne pas avoir introduit de traitement antidépresseur qui constitue le traitement de référence constitue également un argument qui plaide en faveur de l'efficacité de la supplémentation ferrique dans ce contexte de dépression « simple » du post partum.

Il serait donc intéressant pour les futures pratiques de reconsidérer l'impact de la supplémentation ferrique dans ce contexte. Les bénéfices seraient multiples (diminution des effets indésirables potentiels au traitement psychotrope, diminution des coûts de santé publiques...)

B/ Cas clinique n°2

Mr A est un patient âgé de 35 ans hospitalisé via le service des urgences pour épisode dépressif caractérisé.

- Antécédents
- Médico-chirurgicaux : rien à signaler.
- Psychiatriques : rien à signaler.
- Eléments biographiques

Mr A est né en 1985, il est fils unique. Il vit dans le sud de la France

Depuis la fin de ses études où il a trouvé un emploi et rencontré sa femme avec qui il habite depuis 2 ans. Ses parents sont restées en région Parisienne où il a grandi et sont actuellement retraités ce qui leur permet de lui rendre visite régulièrement. Il mène une vie plutôt stable selon ses termes tant sur le plan personnel que professionnel (emploi stable, s'épanouie pleinement dans sa vie de couple, projet d'avoir un enfant).

Mr A entretient une hygiène de vie assez particulière, en effet il est végétarien et avoue également mangé peu équilibré en plus de cela (peu de fruits et légumes, repas « pris sur le pouce » au travail).

Depuis quelques mois il aurait constaté une modification de son état cutanéomuqueux et phanérien, en effet le patient décrit une peau sèche, des ongles qui se fendillent et une alopécie (Et à son entretien d'admission aux urgences il est également constaté une glossite).

Pensant que cela allait se résoudre Mr A ne consulte pas son médecin généraliste.

C'est alors qu'apparaît progressivement la symptomatologie dépressive avec tout d'abord une asthénie importante, puis s'en suit une perte d'envie pour les activités plaisantes du quotidien, une tristesse de l'humeur, trouble des conduites instinctuelles. Tout cela sans que Mr A ne puisse mettre en lien cet épisode actuel avec des faits de vie récents ou anciens...

Compte tenu de ce tableau d'épisode dépressif majeur caractérisé , de l'absence d'antécédents psychiatriques et notamment d'hospitalisation, nous décidons d'hospitaliser Mr A sur l'unité de semaine afin de réaliser un bilan étiologique des troubles et de proposer une thérapeutique adaptée.

A l'entretien d'admission, Mr A est de bon contact, il présente un ralentissement psychomoteur, la thymie est triste, on note quelques troubles cognitifs à type de déficit attentionnel et concentrationnel, pas de pleurs, son discours est cohérent et surtout centré sur une incompréhension face à ce qu'il lui arrive actuellement. Il n'y a pas d'éléments dissociatifs ni délirants. Nous revenons sur l'histoire récente des troubles et sur la chronologie des symptômes où le patient nous confirme avoir constaté une modification de son état cutanéomuqueux il y a 5 mois et un changement au niveau comportementale et psychique il y a un mois environ.

Un bilan étiologique d'organicité fut donc réalisé devant ce premier épisode chez ce jeune patient sans antécédents psychiatriques (IRM cérébrale, EEG) et s'avéra normale.

Une ferritinémie fut rajoutée au bilan biologique standard d'admission devant le tableau clinique.

Résultats : ferritinémie à 45mcg/l.

Nous convenons donc de débiter une supplémentation per os de fer pour potentialiser l'antidépresseur que nous proposons au patient.

Ayant l'habitude d'avoir assez souvent recours au traitement homéopathique et peu de retour (les seuls étant négatifs) sur la psychiatrie le patient refuse le projet thérapeutique médicamenteux proposé.

L'échelle de Hamilton réalisée en début de prise en charge cote à 12/20 nous permettant de conclure à un épisode dépressif caractérisé d'intensité légère.

L'évolution clinique de ce patient fut finalement très progressive, les stimulations étant nombreuses au sein de l'unité avec de nombreuses activités proposées, ce dernier reprend d'abord une activité passive lui permettant d'accumuler une fatigue physique en fin de journée et ainsi d'obtenir une meilleure qualité de sommeil

Le contact est bon il entretient de bonnes relations que ce soit avec le personnel soignant qu'avec les autres patients, le domaine comportementale est donc satisfaisant.

Mais la tristesse de fond persiste, avec une humeur qui demeure légèrement basse. Les capacités attentionnelles et concentrationnelles se restaurent progressivement permettant au patient de gérer son quotidien plus convenablement (reprise de la lecture, moins d'oublis pour les tâches quotidiennes. Devant cette amélioration nous convenons d'une sortie après un mois d'hospitalisation (compte tenu du bon étayage familiale) avec une réévaluation à un mois de la sortie.

A noter également la bonne évolution des manifestations somatiques de la carence martiale à sa sortie.

Les réévaluations se font en entretien à 1,2 et 3 mois de la sortie, l'évolution est stationnaire les deux premiers mois et en nette progression le troisième mois notamment sur le plan psychique. Disparition de la tristesse de fond, son entourage le retrouvant dans son fonctionnement habituel. On observe une poursuite de l'évolution sur le plan comportemental. La ferritinémie de contrôle à trois mois était à 152 mcg/ml, et l'échelle d'Hamilton fut de nouveau réalisée et le patient cotait à 4.

Les réévaluations lors des consultations suivantes furent également bonnes, le suivi fut donc enclenché et des règles hygiéno- diététiques furent données au patient (augmenter sa consommation de légumineuses, favoriser fruits riche en vit c pour favoriser l'absorption..)

Discussion

Nous avons un patient qui est donc pris en charge pour un épisode dépressif majeur caractérisé d'intensité légère, qui ne présente aucun antécédent psychiatrique personnel ou familial, aucun événement de vie récent ou ancien dans son histoire personnel n'est mis en avant par le patient, et le bilan étiologique d'organicité s'avère négatif.

Certes nous ne pouvons encore une fois dans ce cas clinique que fortement suspecter un lien de causalité entre la carence martiale et l'épisode dépressif compte tenu des multiples facteurs de risques qui peuvent engendrer un état dépressif. Bien qu'ils peuvent être écartés au moment de la prise en charge nous ne pouvons pas totalement les exclure car il ya peut être des omissions volontaires ou involontaires de la part du patient qui referont surface dans la prise en charge future.

La chronologie des évènements est de nouveau en faveur d'un IDD (Iron deficiency depression) devant l'amélioration clinique nette à trois mois, ainsi que des manifestations somatiques de carence martiale qui sont apparues au premier plan et qui ont bien répondu à la supplémentation.

VI/Retour sur quelques facteurs endogènes répertoriés dans la littérature comme pouvant expliquer un état dépressif

Nous reviendrons sur ce travail sur les facteurs endogènes clairement reconnus dans la littérature comme pouvant expliquer des manifestations dépressives et ceux sont eux que nous avons pris en compte dans notre étude d'analyse de la suspicion du lien de causalité entre les carences martiales et les récurrences dépressives.

Ce sont les dysthyroïdies et le contexte de carence en vitamine D. Ces deux composantes ont d'ailleurs pu être pris en compte facilement dans l'étude afin d'éviter tout biais de confusion et ne pas gêner l'interprétation causale.

On reconnaît désormais dans de nombreuses affections psychiatriques des composantes biologiques, qu'elles soient génétiques, neurophysiologiques, neurochimiques ou neuroendocriniennes. Les troubles de l'humeur, et notamment la dépression, ont été l'objet d'un intérêt particulier, cela pour plusieurs raisons : il s'agit en effet d'une affection fréquente, invalidante, voire fatale par les risques de suicide. Elle répond dans un grand nombre de cas favorablement aux thérapies biologiques. De récents travaux tendent enfin à décrire un certain nombre d'anomalies biologiques contemporaines de la dépression, anomalies dont certaines pourraient constituer de réels marqueurs de maladie dépressive

- Statut thyroïdien

La survenue de troubles mentaux, en particulier de l'humeur, au cours des affections thyroïdiennes est connue depuis plus d'un siècle. L'association fréquente entre dysthyroïdies (hyper et hypothyroïdies) et pathologies thymiques (uni ou bipolaires) a conduit logiquement à l'hypothèse que les hormones thyroïdiennes pouvaient jouer un rôle dans la régulation de l'humeur, et donc être impliquées dans la physiopathologie des troubles affectifs.

→ Rappel sur la régulation du système hypothalamo-hypophysio-thyroïdien

L'axe corticotrope, somatotrope et gonadique est organisé de façon hiérarchique.

L'hormone thyroïdostimulante ou *thyrotropin-releasing hormone* (TRH), un

tripeptide, est sécrétée au niveau hypothalamique par les neurones peptidergiques des noyaux supraoptiques et paraventriculaires, et est contrôlée par différents neuromédiateurs. Via le système porte, la TRH gagne l'hypophyse antérieure et se lie à des récepteurs membranaires au niveau des cellules thyrotropes (qui constituent 5 à 15 % des cellules de l'hypophyse) pour stimuler la synthèse et la libération de la thyrostimuline (TSH) ; parallèlement, la TRH stimule une autre hormone antéhypophysaire : la prolactine, en se liant aux récepteurs des cellules lactotropes. La TSH libérée dans la circulation générale va agir sur les cellules folliculaires de la thyroïde, en se fixant à des récepteurs spécifiques.

→ Troubles mentaux au cours de dysfonctionnements thyroïdiens

Des anomalies fonctionnelles de la thyroïde sont fréquentes et touchent près de 5 % de la population générale, avec une prédominance pour les femmes.

L'hypothyroïdie peut être primitive (atrophie thyroïdienne, thyroïdite chronique d'Hashimoto avec goitre [toutes deux souvent d'origine auto-immune], post-thérapeutique [après traitement à l'iode radioactif ou intervention chirurgicale]) ou secondaire (avec baisse de la production de TSH pouvant résulter de la destruction de l'hypophyse et associant généralement des anomalies d'autres hormones hypophysaires), voire tertiaire (dont l'origine est un défaut de sécrétion de TRH hypothalamique).

- Symptomatologie psychiatrique

Lorsque l'hypothyroïdie est d'intensité moyenne, la symptomatologie est dominée par un tableau dépressif associant un ralentissement du débit verbal, une diminution des performances intellectuelles, une fatigabilité, une diminution de l'appétit et une apathie. La « folie myxœdémateuse », dans sa forme la plus sévère, réalise un tableau d'état psychotique confusodélirant et hallucinatoire ou d'état mélancolique fréquemment stuporeux, plus rarement d'hypomanie. Chez les personnes âgées, le tableau peut faire évoquer une démence (pseudo-démence).

→ Signes physiques

La symptomatologie, souvent insidieuse, associe une prise de poids, une frilosité, une peau sèche, une infiltration pseudo-œdémateuse de la face et des membres, des cheveux secs et fins, une bradycardie, une constipation, une irrégularité du cycle menstruel et une décontraction musculaire lente.

En général, les signes physiques et psychiatriques, surtout si l'hypothyroïdie est diagnostiquée précocement, s'améliorent sous traitement hormonal substitutif ; cependant, il est estimé que 10 % des patients présentent des symptômes neuropsychiatriques résiduels (**Masson ,2016**) (33).

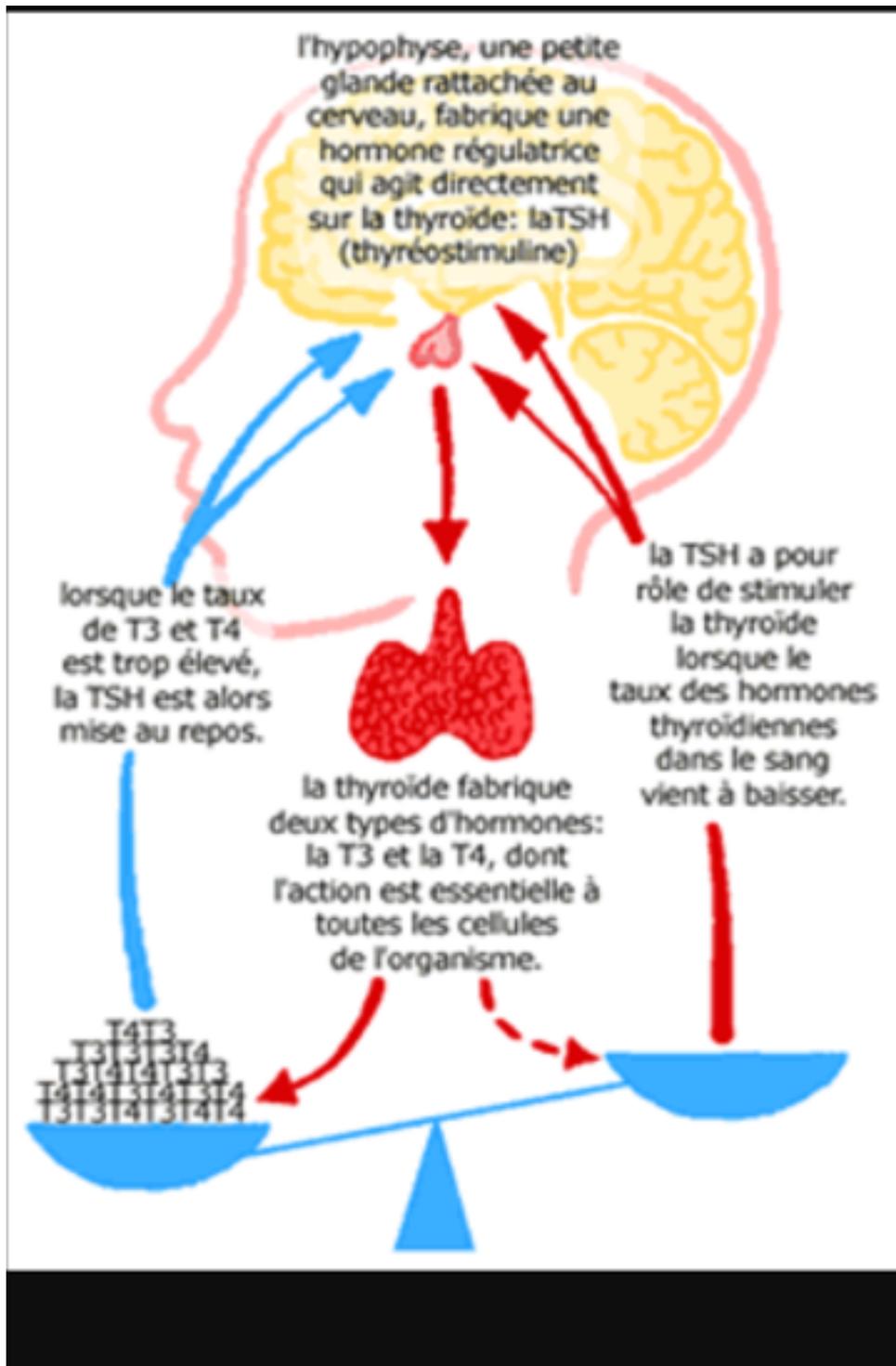


Schéma représentant l'axe hypothalamo-hypophyso-thyréotrope normale
(Masson, 2016)

- Contexte de vitamine D

→ Epidémiologie et études

Déjà en 1989, les chercheurs ont remarqué que les effets de la lumière du soleil ou de la lumière artificielle sur les processus physiologiques et les comportements étaient probablement médiés par le système peau-synthèse de la vitamine D (**Kiraly, 2006**) (34).

En 1998, Lansdowne et Provost ont conduit une étude randomisée en double aveugle et ont montré qu'une supplémentation en vitamine D3 de 400 ou 800 UI/jour pendant 5 jours conduit à une humeur plus positive chez des adultes sains durant l'hiver (**Khatib, AJ, 2014**) (35).

En 1999, Gloth *et al.* ont comparé la prise de vitamine D et la luminothérapie chez 15 personnes présentant un TAS. Les résultats ont montré que l'administration unique de 100 000 UI de vitamine D était plus efficace qu'un traitement d'un mois avec 2 heures/jour de luminothérapie. L'amélioration de la dépression était significativement corrélée avec l'augmentation du taux de 25(OH) D (**Gloth, FM, 1999**) (36).

En 2000, l'étude réalisée par Schneider *et al.* a mis en évidence des concentrations en 25(OH) D et en 1,25(OH) 2D plus basses chez des patients atteints de schizophrénie, alcoolisme et de dépression par rapport aux patients sains. Les taux de vitamine D étaient similaires dans ces trois groupes de patients souffrant de maladies psychiatriques. Les auteurs ont alors suggéré que des taux faibles de vitamine D pourraient refléter les conditions sociales et environnementales de ces patients (**AL Khatib, AJ, 2014**) (35).

En 2004, Vieth a administré, de façon randomisée en double aveugle, des doses différentes de vitamine D chez des adultes présentant un déficit en vitamine D. Ainsi, ils avaient une administration de 600 ou de 4 000 UI de vitamine D3 par jour pendant 3 mois sur 2 hivers consécutifs. Les changements relatifs au bien-être entre décembre et février de chaque année ont été évalués par un questionnaire basé sur les échelles de dépression standard. Vieth a observé l'amélioration du bien-être chez les personnes avec la plus importante dose administrée par rapport à celles avec la

plus faible. Cependant, ces résultats n'étaient pas significatifs.

En 2006, une étude réalisée par Wilkins *et al.*, chez des patients âgés, a relevé des taux moyens de vitamine D de 18,6 nmol/L. La faible concentration en vitamine D était fortement associée à la présence de troubles de l'humeur (**AL khatib, AJ, 2014**) (35).

En 2009, une étude a été conduite par Shipowick *et al.* chez 6 femmes qui avaient des taux faibles de vitamine D (moyenne inférieure à 55 nmol/L). Elles ont bénéficié d'une supplémentation en vitamine D3 dosée à 5 000 UI/jour pendant 8 semaines. L'augmentation moyenne de la concentration de vitamine D était de 68 nmol/L. Avant et après la supplémentation, l'inventaire de dépression de Beck a été rempli. Le score initial était de 32 ce qui correspond à une dépression sévère. Après supplémentation, le score obtenu n'était plus que de 22 (dépression modérée). Après l'administration de la vitamine D, 3 femmes ont eu une concentration de 120 nmol/L et leur score était de 14 ce qui correspond à une humeur normale (**Hogberg, g, 2014**) (37).

La troisième étude nationale sur la santé et la nutrition (Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)) publiée en 2010, aux Etats-Unis, avait pour but d'analyser l'association entre les concentrations en vitamine D dans le sérum et la dépression dans un échantillon important représentatif de la population. Dans cette étude incluant 7 970 personnes âgées de 15 à 39 ans, la prévalence de personnes avec une concentration en vitamine D dans le sérum inférieure à 75 nmol/L était de 50%. Parmi ces 50%, 20% étaient sévèrement déficients en vitamine D (<50 nmol/L) et 30 étaient modérément déficients en vitamine D (50- 75 nmol/L). Cette étude a montré qu'une prévalence plus importante de personnes avec une déficience en vitamine D était observée chez les femmes, chez les personnes qui ne consommaient pas de supplémentation en vitamines/minéraux par rapport à celles qui en prenaient. De plus, une prévalence plus importante de personnes avec une déficience en vitamine D était observée chez les gens vivant dans le sud ou l'ouest comparée à ceux qui vivent dans le nord ou l'est. Enfin, une prévalence plus importante de personnes avec une déficience en vitamine D était observée chez les personnes qui avaient une dépression de plus de 2 ans par rapport à ceux qui

avaient une dépression de moins de 2 ans et chez les personnes avec une dépression au moment de l'étude comparé à ceux sans dépression au même moment.

Dans cette étude, les participants avec un épisode actuel de dépression avaient des concentrations en vitamine D dans le sérum 8,4% plus basses comparées à ceux qui ne reportaient aucun épisode de dépression. La probabilité d'avoir une dépression chez les personnes carencées en vitamine D est plus importante que chez les personnes avec un taux de vitamine D adéquat (**Ganji, V, 2010**) (38).

En 2012, Högberg *et al.* ont montré que la supplémentation en vitamine D chez des adolescents dépressifs augmentait le score de bien-être sur l'index de bien-être de l'OMS et diminuait la dépression. Une autre étude non contrôlée réalisée auprès de 1 500 patients présentant des troubles du sommeil a montré que l'administration de vitamine D entraînait un sommeil normal chez la plupart des patients (**Hogberg, g, 2014**) (37).

En 2013, une revue systématique et une méta-analyse d'études observationnelles et d'essais randomisés contrôlés avaient pour objectif de déterminer s'il existe une relation entre l'insuffisance en vitamine D et la dépression. Ces études comprenaient une étude de cas-contrôle, 10 études transversales et 3 études de cohorte. Elles ont permis d'analyser 31 424 participants. Les taux les plus bas de vitamine D ont été retrouvés chez les patients atteints de dépression comparés aux individus contrôles. L'odds ratio de la dépression était augmenté pour les plus basses concentrations en vitamine D par rapport à celles les plus élevées. Ainsi, les chercheurs ont conclu que les résultats étaient en ligne avec l'hypothèse que des taux faibles de vitamine D sont associés à la dépression. Ils ont également souligné la nécessité d'effectuer des essais randomisés contrôlés afin de tester l'effet de la vitamine D dans la prévention et le traitement de la dépression et ainsi de déterminer si l'association a un lien de causalité.

En 2014, une revue systématique et une méta-analyse ont permis d'identifier 15 essais randomisés contrôlés sur l'effet de la vitamine D dans la dépression. Les auteurs ont noté une grande variabilité entre les méthodologies et les populations

des études. Les doses de supplémentation variaient de 10 à 460 µg/jour (400-18 400 UI). Dans 6 études, les concentrations initiales de vitamine D n'ont pas été relevées. Sur les 15 études, 8 ont été considérées comme biaisées ; ce qui limitait la capacité de démontrer un changement de concentration de vitamine D dans le sérum. Ces 6 études montraient un effet négatif de la supplémentation en vitamine D sur la dépression. Sur les 7 études non biaisées, 6 ont montré une amélioration de la dépression avec une supplémentation en vitamine D (**Scientific Advisory Committee on Nutrition, 2015**) (39).

Chez des patients atteints de troubles dépressifs majeurs, des chercheurs ont observé qu'un traitement de 20 mg/jour de fluoxétine accompagné d'une supplémentation de 1 500 UI/jour de vitamine D3 pendant une semaine conduisait à un soulagement des symptômes plus important sur l'échelle de dépression d'Hamilton qu'un traitement de fluoxétine seule (**Khoraminy N, 2013**) (40).

Ainsi, les études ont conduit à des résultats parfois différents mais allant globalement dans le même sens. Une des raisons est qu'il n'est pas aisé de comparer différentes études entre elles. En effet, les chercheurs :

- Utilisent différentes quantités lors des supplémentations en vitamine D sur différentes durées,
- Estiment l'efficacité des traitements en utilisant différentes méthodes de dosage de la concentration en vitamine D,
- Testent différents groupes d'individus dans les études, - Mesurent l'intensité de la dépression de différentes manières, - Prescrivent de la vitamine D à différentes fréquences.

→Vitamine D et sérotonine

La vitamine D joue également un rôle dans la régulation de la synthèse de la sérotonine au niveau du cerveau. Les gènes tryptophane hydroxylase-1 (TPH1) et tryptophane hydroxylase-2 (TPH2) possèdent plusieurs éléments de réponse à la vitamine D. La TPH1 est responsable de la régulation de la synthèse de la sérotonine dans le corps et la TPH2 est associée à la régulation dans le cerveau. La TPH2 présente deux éléments de réponse à la vitamine D associée à l'activation de

la transcription. Ainsi, la TPH2 est probablement activée par la vitamine D alors que la TPH1 est probablement régulée négativement par la vitamine D (**Stewart,A,2014**) (41).

La sérotonine est un précurseur pour la synthèse de mélatonine dans la glande pinéale. Puisque la vitamine D pourrait réguler négativement la TPH1, une augmentation de vitamine D pourrait conduire à des taux plus faibles de mélatonine. Ce résultat a été observé chez des patients atteints de sclérose en plaque chez qui des doses de vitamine D ont été administrées pendant un an : 800 UI/jour ou 4 370 UI/jour. Après 3 mois de traitement, le groupe avec les doses les plus élevées a présenté une augmentation significative des concentrations en vitamine D dans le sérum et une diminution significative de la mélatonine (**Stewart, A, 2014**) (41).

→ *Vitamine D et dopamine*

De plus en plus d'éléments tendent à montrer que la vitamine D régule les voies dopaminergiques qui affectent le développement et le fonctionnement cérébral chez les souris et les humains, bien que le rôle spécifique de la vitamine D n'ait pas été déterminé. En effet, une diminution des taux de vitamine D en prénatal a été identifiée comme un facteur de risque de développer une schizophrénie ou la maladie de Parkinson (**Stewart, A, 2014**) (41).

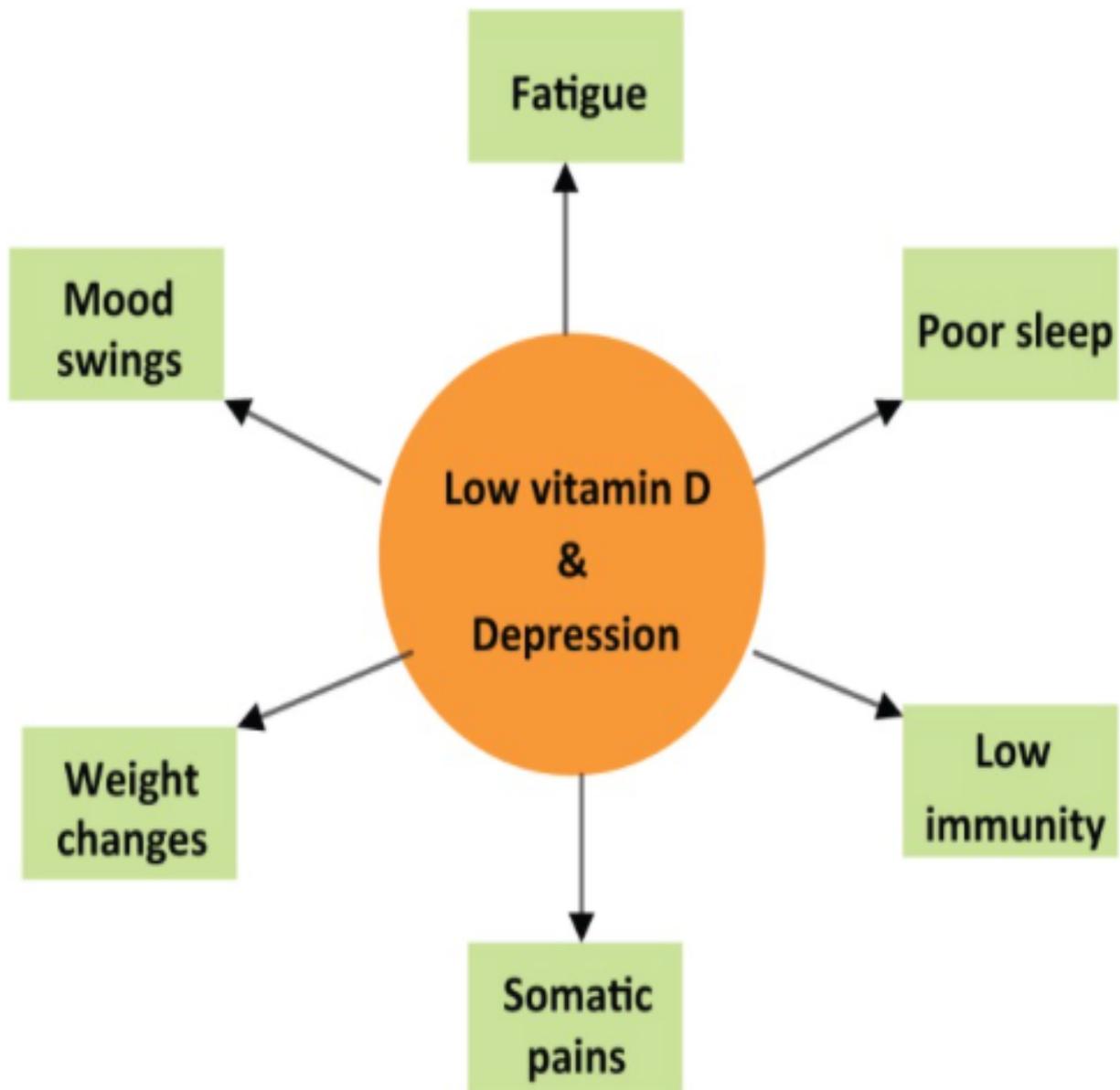


Schéma représentant les répercussions psychologiques d'une carence en vitamine D (*Médical case report*, 2016) (42)

VII/Conclusion

Nous avons vu à travers les éléments de bibliographie (concernant les carences en oligo éléments et surtout en fer), l'illustration à travers ces deux cas cliniques que l'enjeu dans ces contextes de carence martiale apparaît majeur et mériterait plus d'attention de la part des praticiens quant à un dosage plus fréquent du statut martiale des patients. Cela permettrait bien évidemment d'avoir recours à des thérapeutiques moins contraignantes pour les patients (diminution des effets indésirables dues aux psychotropes) et cela représenterait un avantage sur le plan économique avec une diminution des prescriptions médicamenteuses qui peuvent être dans certaines situations optionnelles

Un retour sur quelques facteurs de risque de dépression endogène nous a semblé également pertinent, en effet ce sont des facteurs de risque à ne pas négliger comme en atteste la bibliographie sur le sujet et ils sont facilement objectivables notamment par les examens paracliniques (Bilan thyroïdien, dosage de la vitamine D, dosage de la vitesse de sédimentation). Ce sont bien évidemment des potentiels facteurs de confusion qu'il faut prendre en compte notamment lors de l'analyse du lien de causalité entre dépression endogène et carence martiale.

Comme dit précédemment les recherches se multiplient concernant le lien carence martiale et pathologies psychiatriques. Mais il y a peu d'études concernant la récurrence dépressive lorsqu'il existe une carence martiale initiale.

Certains travaux notamment menés sur le modèle animal montrent que des altérations comportementales notamment sur le plan émotionnel persistent même après supplémentation.

La persistance d'altérations comportementales est plus documentée pour ce qui est des carences initiales en vitamine D même supplémentées ou également lors d'une dysthyroïdie initiale même équilibrée.

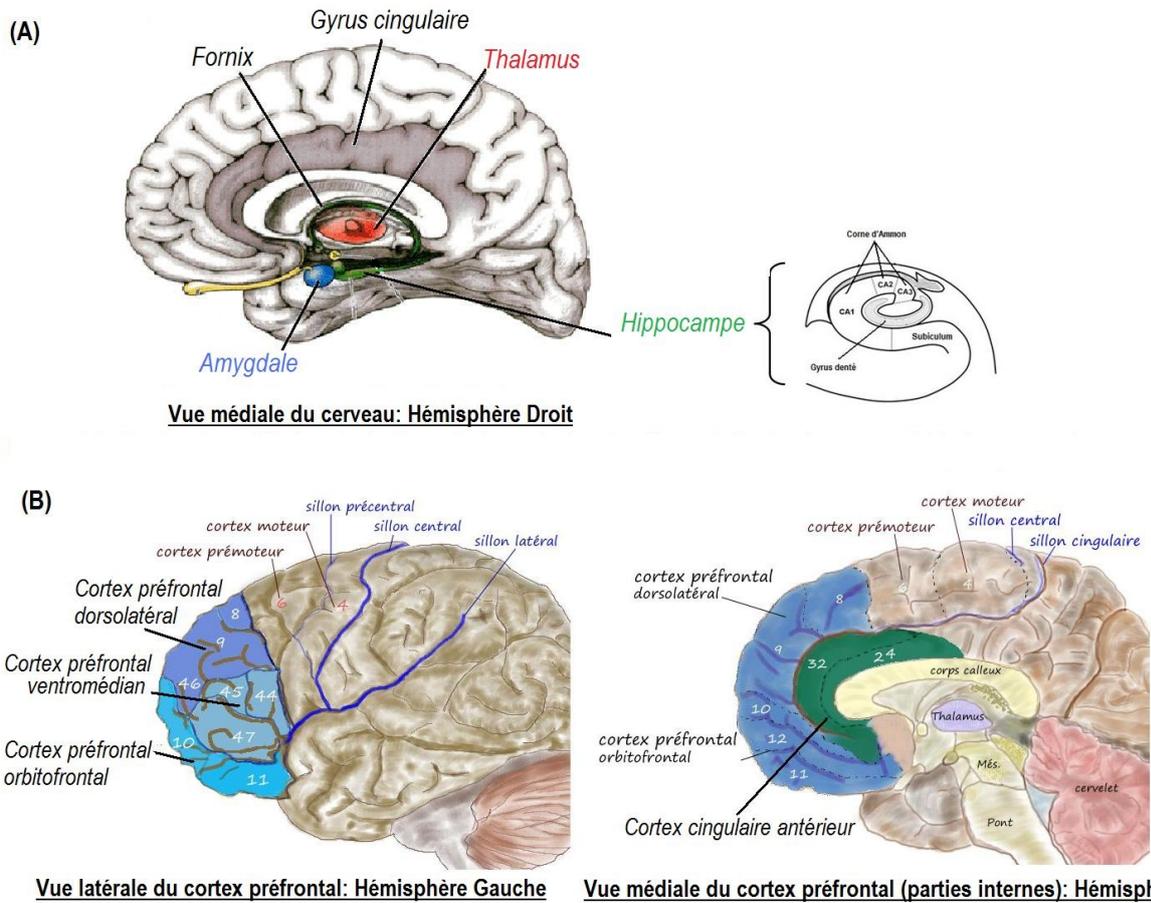
Nous allons donc aborder dans la deuxième partie de ce travail à travers notre étude clinique l'impact sur les récurrences dépressives d'une carence martiale initiale.

Liste des tableaux et figures

Tableau 1 : Prévalence de l'épisode dépressif caractérisé en population générale en France à partir des baromètres santé 2005 et 2010

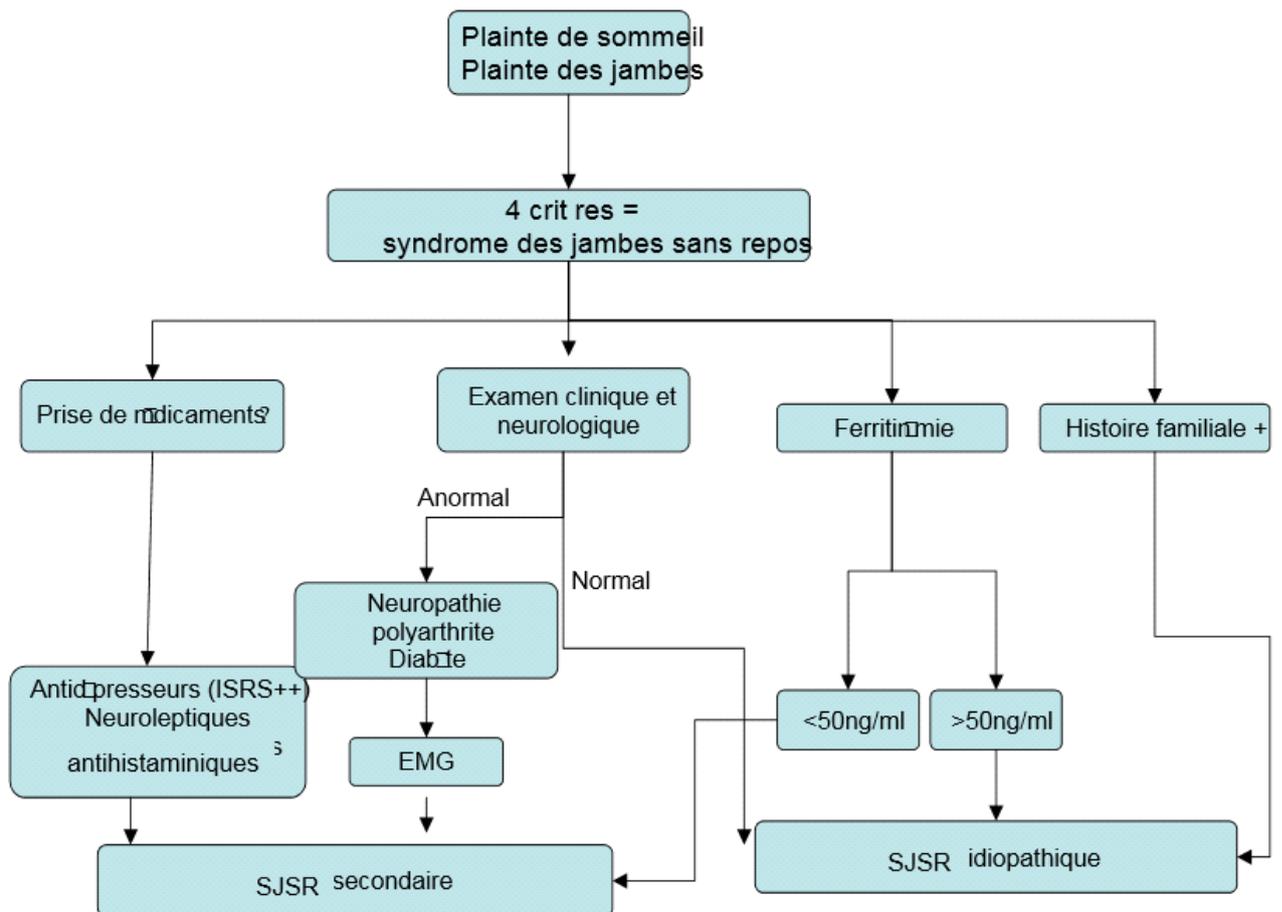
2010	Ensemble (en %)	Hommes (en %)	Femmes (en %)
Total 15-75 ans	7,8%	5,6%	10%
15-19 ans	6,4%	3,7%	9,3%
20-34 ans	10,1%	7,0%	13,2%
35-54 ans	9,0%	7,3%	10,7%
55- 75 ans	4,7%	6,2%	6,6%

(Source : *Baromètres santé 2005 et 2010, Inpes*)



(Source : Outrequin, neuro-anatomie, 2016)

Figure 1. (A) Représentation schématique des principales structures impliquées dans le système limbique chez le sujet sain ; hippocampe (subiculum, corne d'ammon et gyrus denté), amygdale, fornix, gyrus cingulaire et thalamus. (B) Présentation des régions préfrontales chez le sujet sain : cortex dorsolatéral, cortex ventro médian, cortex orbitofrontal et cortex cingulaire antérieur



(Source : Isabelle Ainulf, 2014)

Figure 2 : Hypothèse diagnostique devant un tableau clinique de syndrome des jambes sans repos

Etude clinique

I / contexte actuel

Au vue de la littérature, les recherches se multiplient concernant le lien entre les carences martiales et les pathologies psychiatriques mais l'influence que peut avoir une carence martiale sur le risque de récurrence d'un épisode psychiatrique est mal connu.

En effet, la plupart des études renseignent sur le retentissement immédiat d'une carence martiale mais il y a peu de données concernant les conséquences à long terme d'une carence martiale.

Pour ce qui est de mon expérience personnelle, dans ma pratique quotidienne, au cours de la dernière année de mon internat, j'ai pu travailler dans une unité qui fonctionnait en lien étroit avec le centre sommeil et nous recevions régulièrement des patients présentant des troubles du sommeil secondaires à un syndrome des jambes sans repos et qui lors du dosage de fer initiale présentaient souvent une carence.

J'ai pris alors conscience de la fréquence de cette carence et de sa présence assez régulière lors des épisodes dépressifs unipolaires et plus particulièrement lors des récurrences. (Nous réalisons un bilan martiale de façon plus régulière en fonction du contexte (tableau somatique évocateur, facteur de risque du à l'alimentation, âge ou les besoins sont accrus)).

Par la suite, une étude de la littérature sur ce sujet m'a alors permis de constater l'état des connaissances actuelles dans le domaine et j'ai pu me rendre compte du peu de données concernant les récurrences d'épisodes psychiatriques.

II/ Méthodologie

a) Objectifs de l'étude

Faire une évaluation des récurrences dépressives unipolaire lorsqu'il existe une carence martiale initiale.

En effet, la littérature s'intéresse aux répercussions cognitives et comportementales des carences martiales mais qu'en est il des répercussions au long terme ?

Notre hypothèse principale est qu'une carence initiale même supplémentée peut avoir une influence sur les récurrences dépressives.

- **Objectif principal** : Serait donc d'évaluer le retentissement en terme de récurrence dépressive (objectivé par une ré-hospitalisation) d'une carence martiale initiale supplémentée chez des patients dont le diagnostic est un trouble dépressif unipolaire.
- **Objectifs secondaires** : - Confirmer l'implication des carence en vitamine D et des dysthyroidies dans les rechutes dépressives. – Relever des profils de patients à risques.

b) Type d'étude

Il s'agit d'une étude analytique, observationnelle, monocentrique, réalisée en collaboration avec le centre hospitalier de la conception. Elle est quantitative, comparative et rétrospective et évalue le taux de fer initiale chez des patients hospitalisés une fois (groupe 3) et plusieurs fois (groupe 4) avec comme diagnostic DSM un trouble dépressif unipolaire, tout en prenant en compte les facteurs confondants pouvant influencer le taux de fer .La population source de cette étude est l'ensemble des patients hospitalisés pour épisode dépressif unipolaire au CH de la conception sur une période de 3 ans.

c) Protocole de l'étude

Les inclusions ont été faites en récupérant les archives cimaise du pôle centre de l'APHM et les patients ont été recrutés sur la période allant de septembre 2012 à septembre 2016.

Les patient inclus ont été répartis dans les groupes 3 et 4 selon qu'ils aient été hospitalisés une fois (groupe 3) ou plusieurs fois (groupe 4).

Un dosage de ferritinémie devait être présent initialement lors de la 1^{ère} hospitalisation.

Les patients des deux groupes devaient recevoir une supplémentation en fer dès lors qu'ils présentaient une ferritinémie < 150mcg/ml (2 comprimés de fumafer/ jour) (**Recommandations HAS 2011**)

Un second dosage sanguin de fer été réalisé à 3 mois (bilan de contrôle), Mais ne rentrait pas dans l'analyse de l'étude.

Le recueil des données s'achève en septembre 2016 afin d'objectiver le maximum de récurrence lorsqu'elles doivent avoir lieu.

d) Population étudiée

Il s'agit d'hommes et de femmes hospitalisées sur le site de l'APHM (pôle centre) pendant la période d'inclusion pour épisode dépressif unipolaire et répondant aux critères suivants :

- Critères d'inclusion :

→ Patients âgés de 18 à 75 ans

- Diagnostique d'épisode dépressif unipolaire selon le DSM V (**APA ,2013**) (43)

- Hospitalisés au moins une fois sur une période d'inclusion s'étalant de septembre 2012 à septembre 2016

- critères de non inclusion

→ Ne présentant pas lors du bilan initiale réalisé sur la première hospitalisation tous les dosages sanguins suivants : ferritinémie, vitamine D, Vs, IMC et TSH.

→ Ne présentant pas de pathologies somatiques pouvant donner une carence martiale.

→ Pas de diagnostic de trouble de la personnalité selon les critères du DSM V (**APA, 2013**) (43).

e) Mode de recueil des données

→ File active des patients hospitalisés sur le pôle centre de L'APHM (après accord obtenu auprès de la direction) avec comme diagnostic un trouble dépressif unipolaire.

→ La saisie des données a été réalisée sur un fichier Excel, à partir des « données objectives du patient » retrouvées sur le logiciel CIMAISE et des résultats des dosages sanguins retrouvés sur le logiciel Visual patient.

f) Données étudiées

- Données quantitatives

- Objectivant la récurrence : Nombres d'hospitalisations

- Physique : Age, Sexe, IMC à partir du poids et de la taille selon la formule $IMC = \text{Poids} / (\text{Taille}^2)$

- Données quantitatives biologiques

- Concentration de réserve de fer dans le sang avant supplémentation (soit analyse de la ferritinémie sérique)

- Concentration de vitamine D sérique avant supplémentation.

- Valeur de la TSH avant correction d'une éventuelle dysthyroïdie

- Valeur de la vitesse de sédimentation (à prendre en compte car peut influencer le bilan martiale)

La problématique principale étant d'analyser une éventuelle différence significative dans la moyenne du taux de ferritinémie entre les patients hospitalisés une fois et ceux hospitalisés plusieurs fois.

Population étudiée

La population étudiée comporte 37 patients dans le groupe 3 et 39 dans le groupe 4. Sur les 710 patients de la population source (patient hospitalisé pour trouble dépressif unipolaire) pris en charge dans les services du CH de la conception, beaucoup ne sont pas étudiés car il ya des données manquantes (certains n'ont pas de dosage de la ferritinémie, ou leur IMC n'est pas renseigné..) et ils ne répondent donc pas aux critères de non inclusion.

G) Saisie des données et analyse statistique

Comme dit précédemment, la saisie des données a été réalisée sur un fichier Excel, à partir des « données objectives du patient » retrouvées sur le logiciel CIMAISE et des résultats des dosages sanguins retrouvés sur le logiciel Visual patient.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse descriptive de la population pour les variables quantitatives. L'objet de cette analyse était de décrire notre population d'étude en fonction de l'âge, du sexe, de l'IMC, de la TSH, de la vitamine D, ainsi que de la ferritinémie.

Dans un deuxième temps, une analyse univariée a été réalisée afin de déterminer quels facteurs pouvait influencer les variations du taux de prise en charge hospitalière.

L'analyse comparative a permis de d'analyser notre population d'étude en fonction des critères étudiés.

La comparaison des variables quantitatives entre les deux groupes a été effectuée par un test de student.

Le seuil retenu de significativité du risque de 1^{er} espèce alpha était de 5% ($P < 0,05$)

h) Résultats

Les données ont été recueillies à l'aide du logiciel Excel et analysées à l'aide du logiciel statistica

1) Echantillon étudié (86 patients)

L'échantillon source était de 710 patients, puis celui analysé de 86 patients (compte tenu des critères d'inclusion et de non inclusion) réparti en deux groupes selon le nombre d'hospitalisation : 39 pour une hospitalisation et 37 pour plus d'une hospitalisation.

- Analyse de la répartition par âge, sex, IMC (mesures anthropométriques) Vs, Vit D, TSH, ferritinémie

Répartition dans les deux groupes en fonction du sex :

La répartition en fonction du sexe est dans le groupe 3 (1 hospitalisation)

- 25 femmes (68%) Vs .12 hommes (32%) (cf. schéma 1)

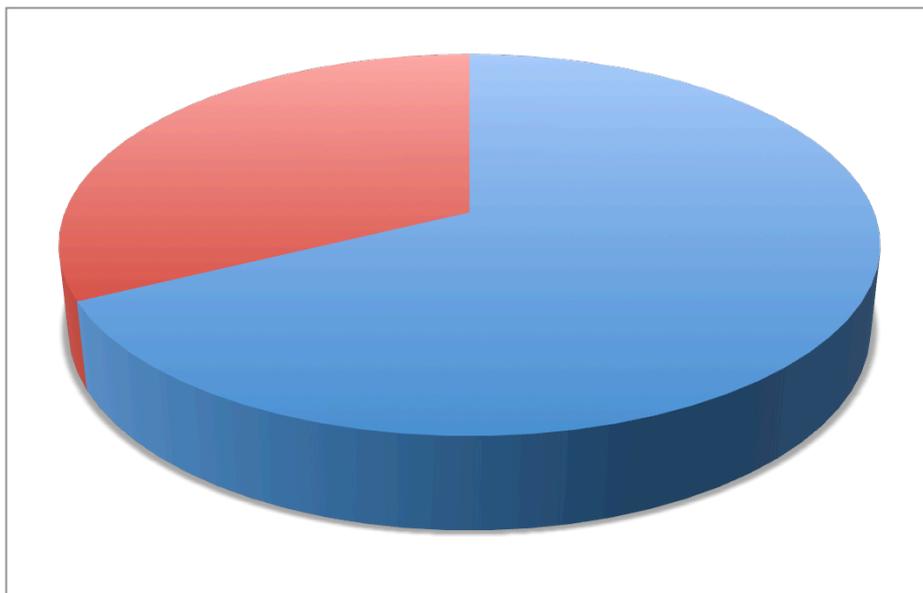


Schéma 1

La répartition en fonction du sexe dans le Groupe 4 (plusieurs hospitalisations)

- 28 femmes (72%) vs.11 hommes (28%) (cf. schéma 2)

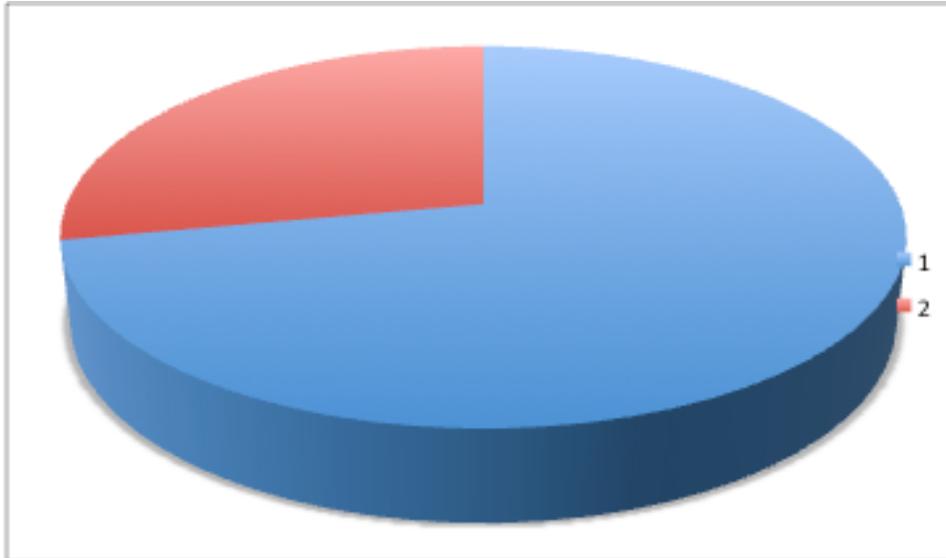
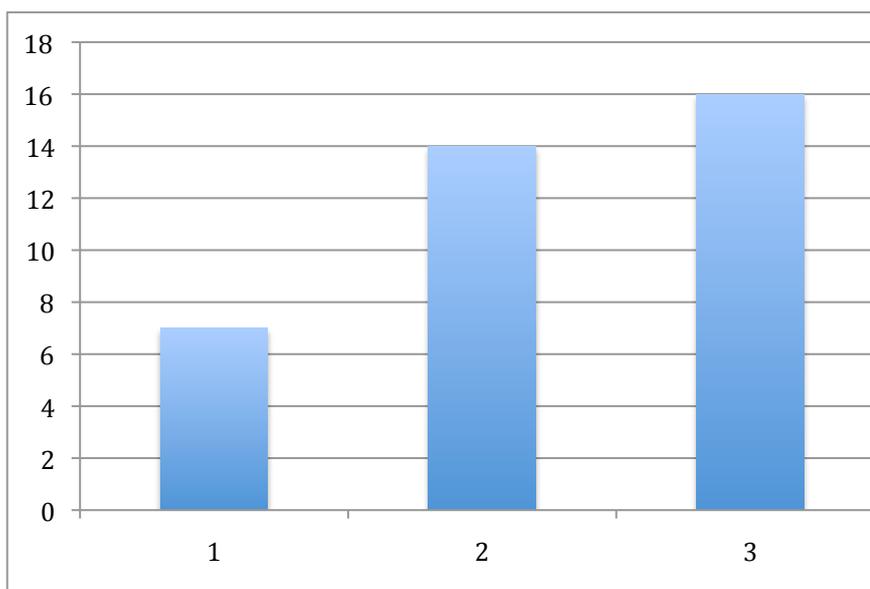


Schéma 2

Répartition dans les deux groupes en fonction de l'âge :

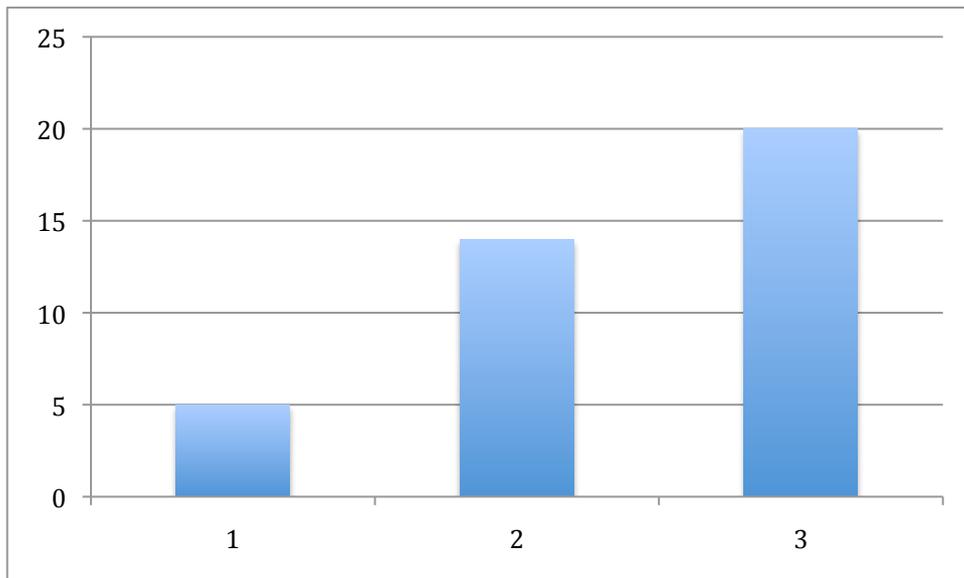
La répartition des patients en fonction de l'âge est dans le groupe 3

- de 18 à 30 ans : 7 (cf. histogramme 1)
- de 30 à 50 ans : 14 (cf. histogramme 2)
- de 50 à 75 ans : 16 (cf. histogramme 3)



La répartition des patients en fonction de l'âge dans le groupe 3

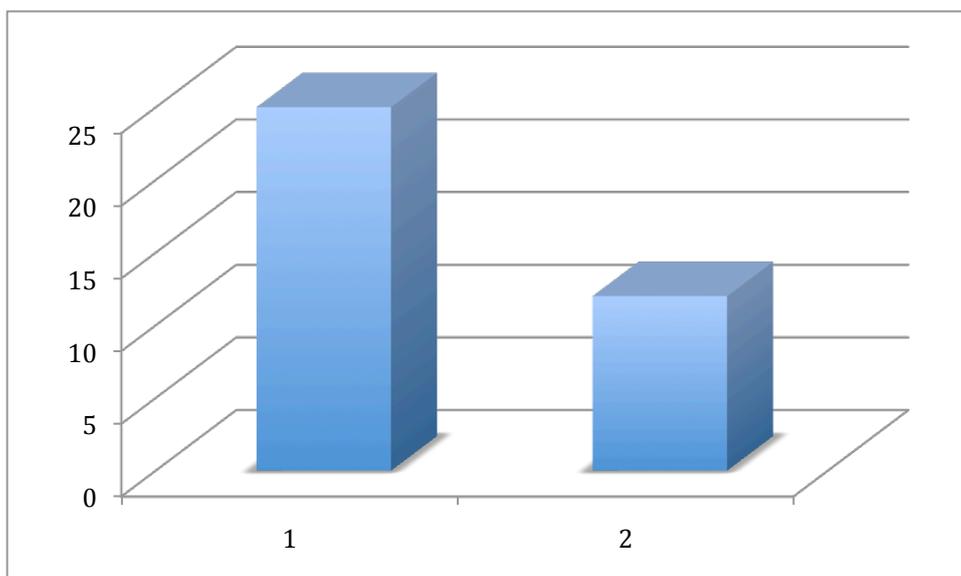
- de 18 à 30 ans : 5 (cf. histogramme 1)
- de 30 à 50 ans : 14 (cf. histogramme 2)
- de 50 à 75 ans : 20 (cf. histogramme 3)



Répartition dans les deux groupes en fonction de l'IMC

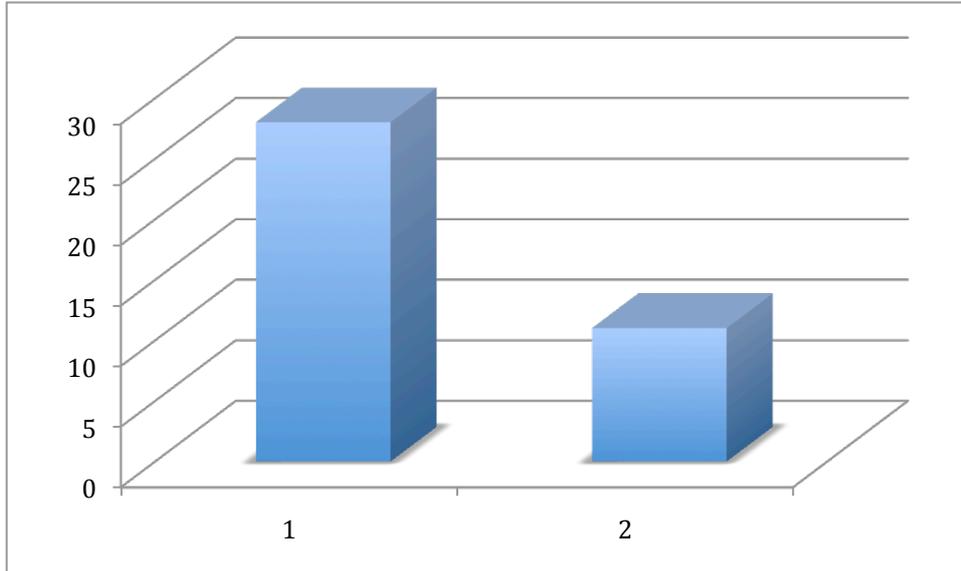
La répartition en fonction de l'IMC dans le groupe 3

- De 19 à 25 : 25 (cf. histogramme 1)
- De 20 à 30 : 12 (cf. histogramme 2)



La répartition en fonction de l'IMC dans le groupe 4

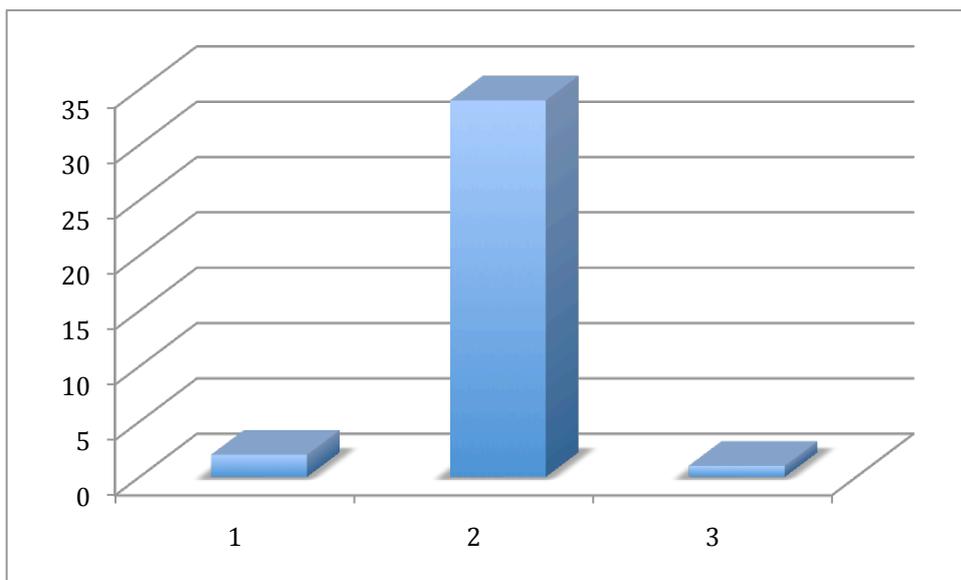
- De 19 à 25 : 28 (cf. histogramme 1)
- De 25 à 30 : 11 (cf. histogramme 2)



Analyse descriptive de la répartition du dosage de la TSH dans les deux groupes

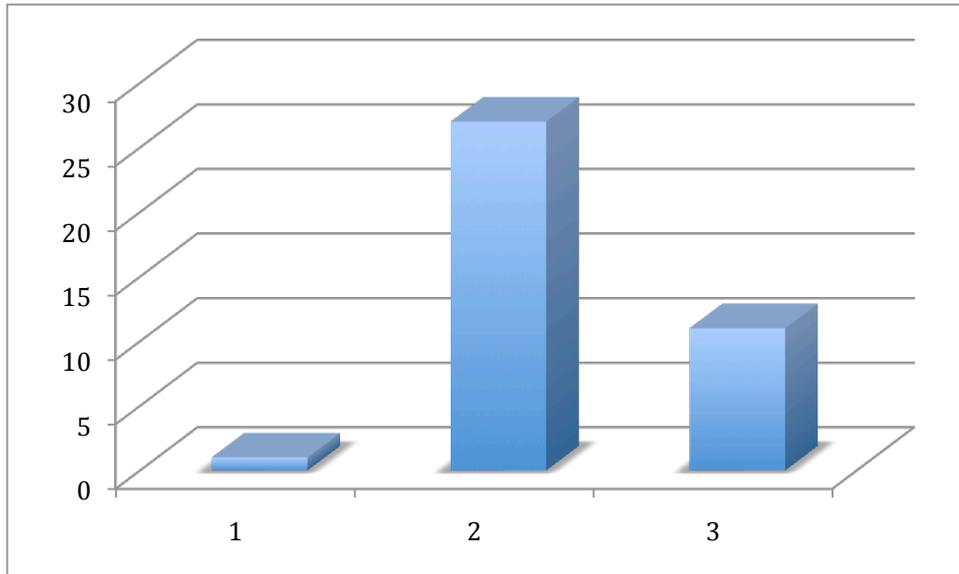
La répartition du dosage de la TSH dans le groupe 3

- De 0 à 0,3 mUI/l : 2 (cf. histogramme 1)
- de 0,3 à 2,5 mUI/l : 34 (cf. histogramme 2)
- de 2,5 à 5 mUI/l : 1 (cf. histogramme 3)



La répartition du dosage de la TSH dans le groupe 4

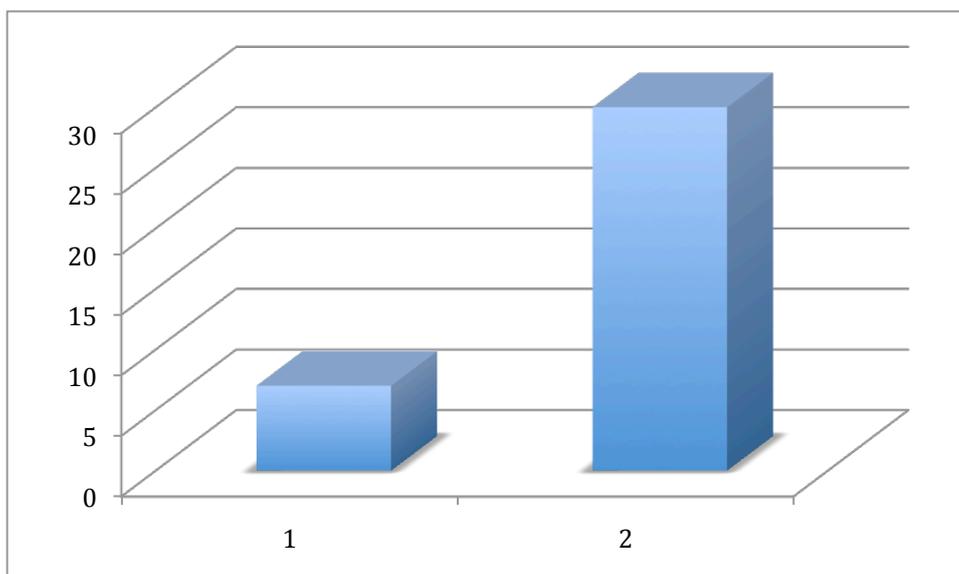
- de 0 à 0,3 mUI/l : 1 (cf. histogramme 1)
- de 0,3 à 2,5 mUI/l : 27 (cf. histogramme 2)
- de 2,5 à 5 mUI/l : 11 (cf. histogramme 3)



Analyse descriptive des résultats du dosage de vitamine D

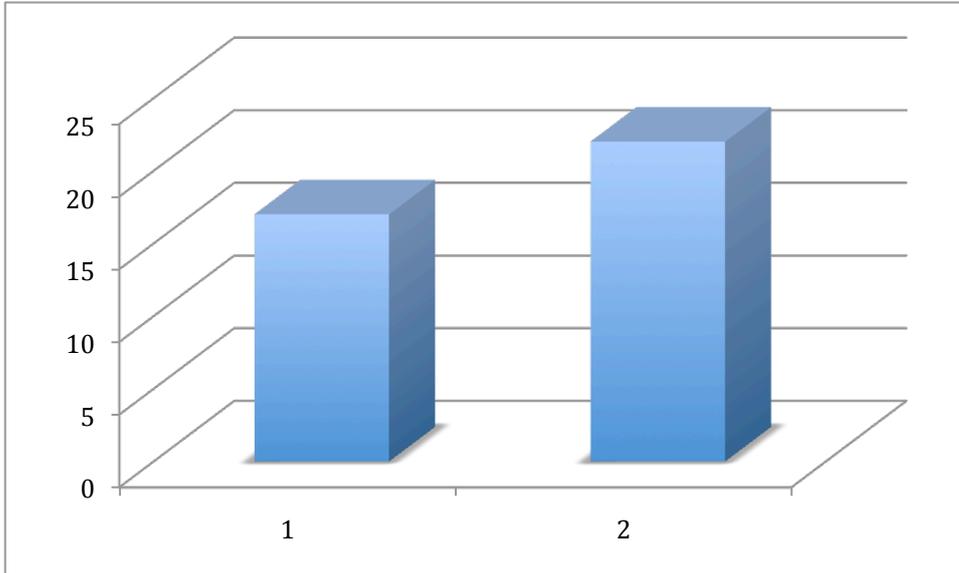
La répartition du dosage de la vitamine D dans le groupe 3

- de 25 à 75 nmol/l : 7 (cf. histogramme 1)
- de 75 à 200 nmol/l : 30 (cf. histogramme 2)



La répartition du dosage de la vitamine D dans le groupe 4

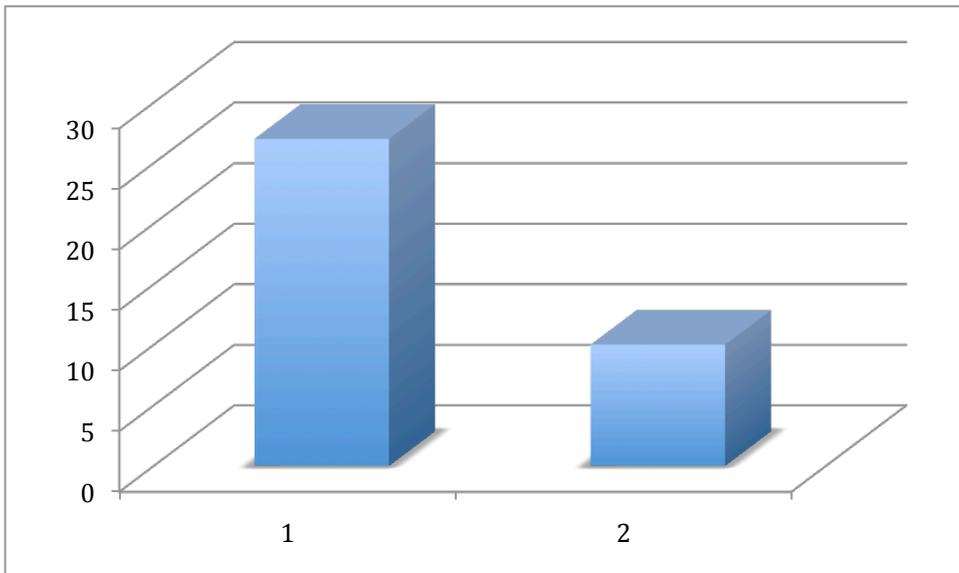
- de 25 à 75 nmol/l : 17(cf. histogramme 1)
- de 75 à 200 nmol/l : 22 (cf. histogramme 2)



Analyse descriptive du dosage de la Vs dans les deux groupes

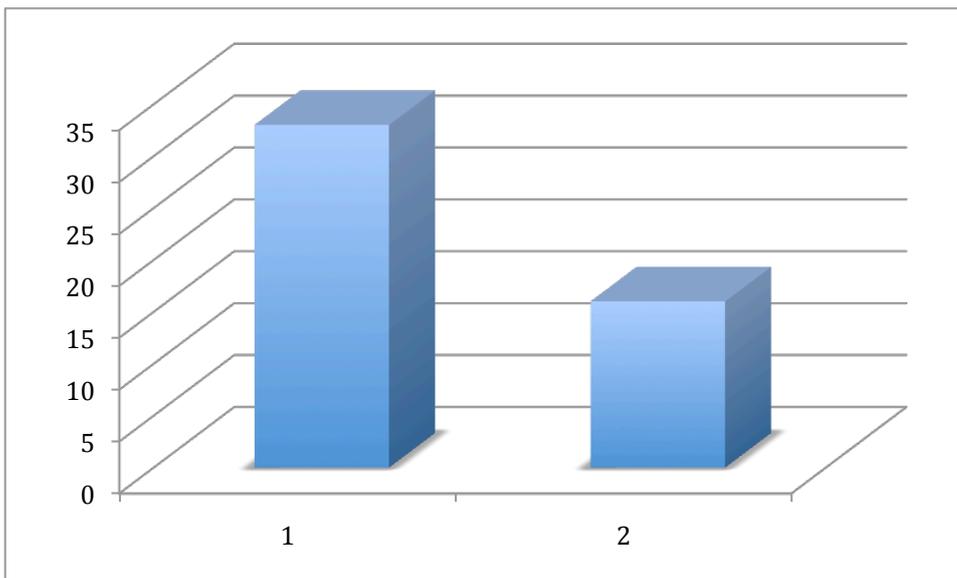
La répartition en fonction de la Vs dans le groupe 3

- De 0 à 10 mm/h : 27(cf. histogramme 1)
- > 10 mm/h : 10(cf. histogramme 2)



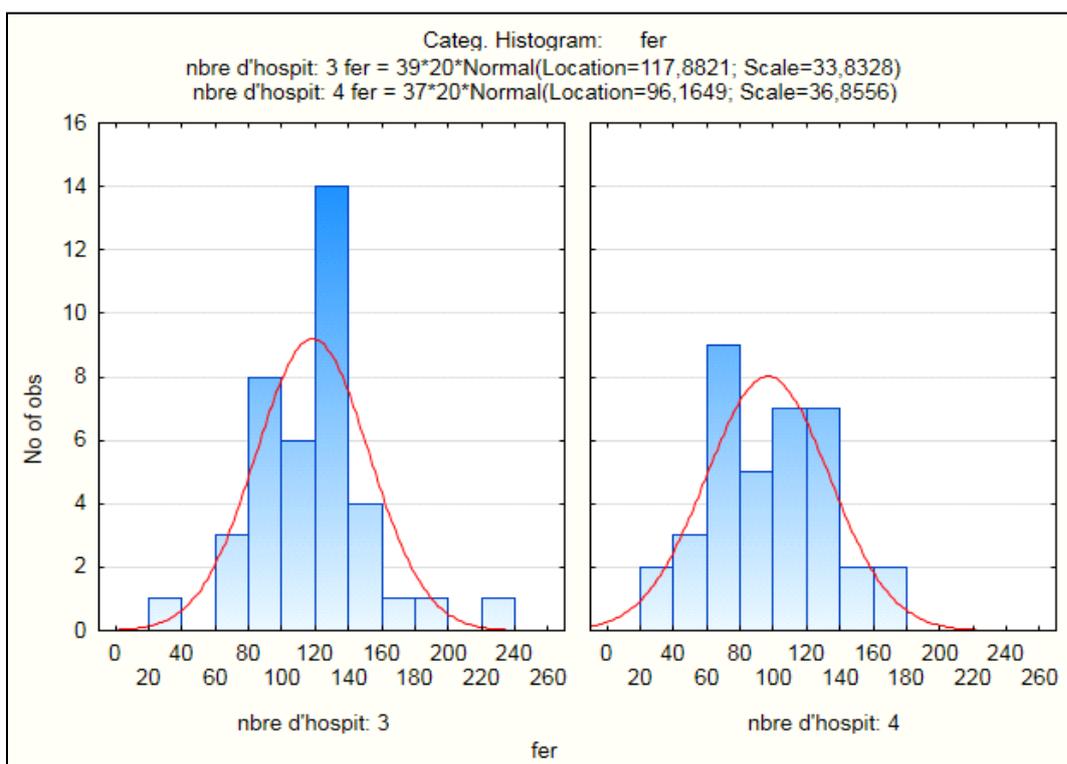
La répartition en fonction de la Vs dans le groupe 4

- De 0 à 10 mm/h : 33(cf. histogramme 1)
- > 10 mm/h : 16(cf. histogramme 2)



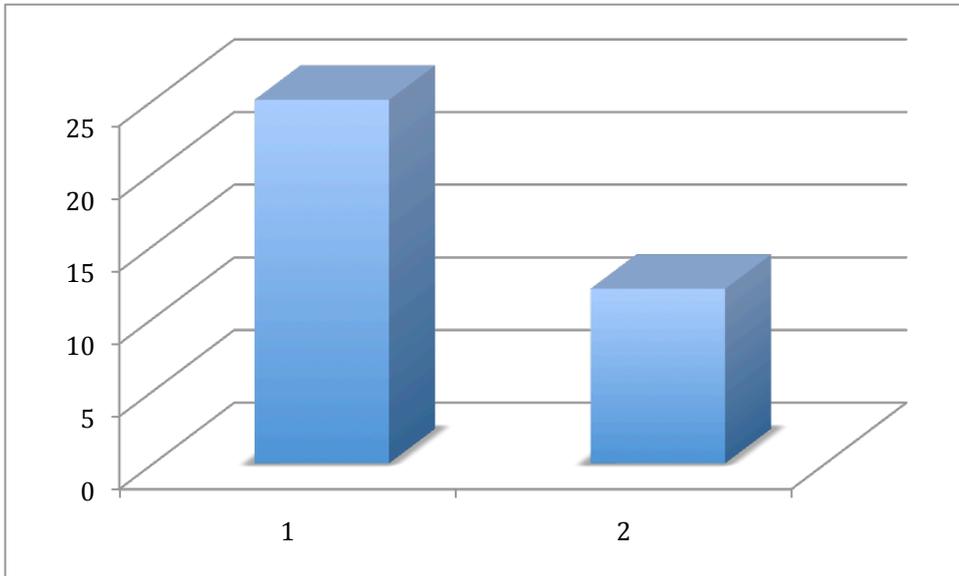
Analyse descriptive des résultats du dosage de ferritinémie dans les deux groupes

Répartition de la ferritinémie dans les deux groupes par intervalles de 20 mcg/ml.



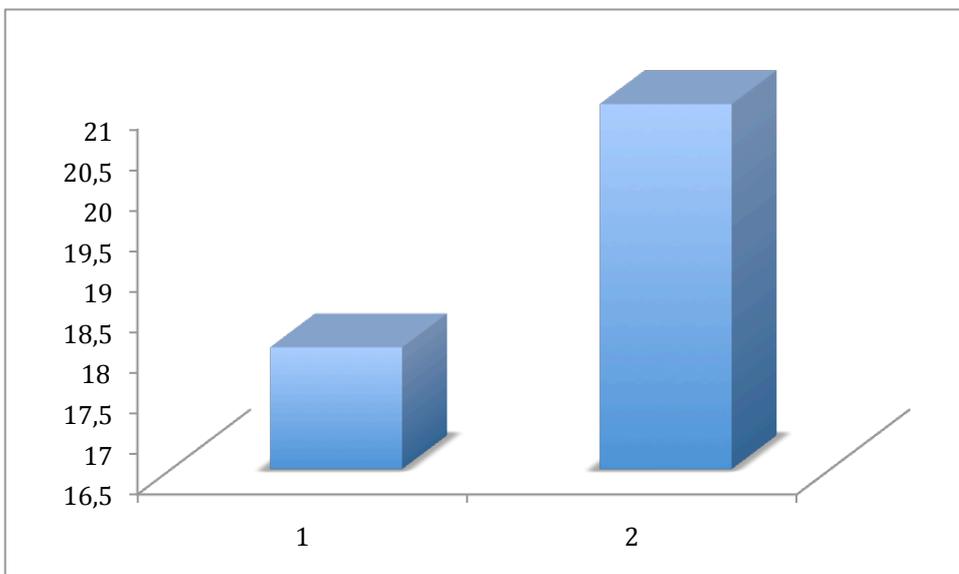
La répartition du dosage de la ferritinémie dans le groupe 3 (en prenant le seuil de carence de 100mcg/ml)

- de 0 à 100 mcg/ml : 12(cf. histogramme 2)
- > à 100 mcg/ml : 25 (cf. histogramme 1)



La répartition du dosage de la ferritinémie dans le groupe 4 (en prenant le seuil de carence de 100mcg/ml)

- de 0 à 100 mcg/ml : 21 (cf. histogramme 2)
- > à 100 mcg/ml : 18 (cf. histogramme 1)



Afin de nous assurer que les deux groupes ne différaient pas en fonction des caractéristiques influençant le taux de fer nous avons réalisés un test de student pour échantillons indépendants.

Tableau représentant la comparaison entre les deux échantillons indépendants (selon une ou plusieurs hospitalisations, tests significatifs marqués à $p < 0,05$)

	<i>1hospitalisation Moyenne N=37</i>	<i>+1hospitalisation Moyenne N=39</i>	<i>Test</i>	<i>Valeur de P</i>	<i>Significativité</i>
<i>Fer</i>	117,8	96	t	0,009	Significatif
<i>Vit D</i>	117,8	83	t	0,002	Significatif
<i>Vs</i>	8	7,4	t	0,5	Non significatif
<i>IMC</i>	24,9	24,5	t	1,07	Non significatif
<i>Age</i>	52	56	t	0,28	Non significatif
<i>Sex</i>	(Cf. %H/F graphique)	(Cf. % H/F graphique)	t	1,07	Non significatif
<i>TSH</i>	1,4	2,11	t	0,09	significatif

*Les effets significatifs sont indiqués en rouge

** Groupe 3 : une hospitalisation ; groupe 4 : plusieurs hospitalisations

Le test n'était pas significatif pour la Vs ($t=0,58$; $P>0,05$), l'IMC ($t= 0,29$; ns), l'âge ($t=1,07$; ns), le sex ($t=1,14$; ns)

Le test était significatif pour la vitamine D ($t=3,10$; $P<0,05$), la TSH ($t=2,65$; $p<0,05$) et pour le fer ($t=2,64$; $p<0,05$)

Les résultats de cette étude univariée nous montre donc qu'il existe une suspicion de lien de causalité entre les récives dépressives et trois facteurs (Ferritinémie, vitamine D, et TSH). En effet, les résultats reviennent significatifs pour ces trois variables.

- Régression linéaire simple

1) Coefficient d'ajustement

Observations	74,000
Somme des poids	74,000
DDL	72,000
R²	0,105
R ² ajusté	0,092
MCE	0,230
RMCE	0,479
MAPE	33,612
DW	0,159
Cp	2,000
AIC	-106,826
SBC	-102,218
PC	0,945

2) Analyse de variance

Source	DDL	Somme des carrés	Moyenne des carrés	F	Pr > F
Modèle	1	1,936	1,936	8,422	0,005
Erreur	72	16,551	0,230		
Total corrigé	73	18,486			

Le R2 de cette régression est de 0,105 cela signifie que 10% de la variabilité est expliquée par le fer .Cette analyse de régression linéaire simple confirme la

significativité du lien entre le taux de fer et son impact sur les rechutes dépressive car selon le test de Fischer ($F = 8,42$; $P < 0,05$), Nous prenons un risque de se tromper de moins de 0,05 % en concluant que la variable explicative fer apporte une quantité d'information significative au modèle.

Régression linéaire multiple

1) Coefficient d'ajustement

Observations	74,000
Somme des poids	74,000
DDL	70,000
R²	0,289
R ² ajusté	0,258
MCE	0,188
RMCE	0,433
MAPE	27,900
DW	0,554
Cp	4,000
AIC	-119,842
SBC	-110,626
PC	0,793

2) Analyse de variance

Source	DDL	Somme des carrés	Moyenne des carrés	F	Pr > F
Modèle	3	5,336	1,779	9,468	< 0,0001
Erreur	70	13,151	0,188		
Total corrigé	73	18,486			

Le R² de cette régression est de 0,289, cela signifie que 28% de la variabilité est expliquée par les variables fer, vitamine d et TSH. Cette analyse de régression linéaire est significative ($F = 9,46$; $P < 0,01$). Nous prenons donc un risque de se tromper de moins de 0,01 % en concluant que ces variables explicatives apportent une quantité d'information significative au modèle.

En conclusion, chaque variable ajoute une valeur explicative supplémentaire au-delà de la valeur explicative de l'autre variable. Le R² de cette régression est de 0,28 ce qui représente un gain considérable et significatif par rapport à l'utilisation d'une variable seule comme le fer avec un R²=0,10.

III/ Discussion et conclusion

Nous avons donc constaté à travers ces résultats qu'une carence martiale pouvait avoir des répercussions en terme de rechute dépressive en effet la moyenne de la ferritinémie initiale est plus basse (avec $t > 1$ et $p < 0,05$) dans le groupe 4 (plusieurs hospitalisations).

La moyenne de la vitamine D est plus basse (avec un $t > 1$ et $p < 0,05$) et celle de la tsh plus haute avec également ($T > 1$ et $p < 0,05$) traduisant le fait qu'une vitamine d basse et une hypothyroïdie peut avoir une influence sur les rechutes dépressives.

Les analyses de régressions montrent quant à elles que chaque variable revenue significative sur l'étude univariée (fer, TSH, vitamine D) ajoute une valeur explicative supplémentaire au-delà de la valeur explicative de l'autre variable. Le R^2 de la régression linéaire multiple est de 0,28 ce qui représente un gain considérable et significatif par rapport au R^2 de la régression linéaire simple à l'utilisation d'une variable seule comme le fer ($R^2 = 0,10$)

Cette analyse de régression multiple est intéressante et montre la relation causale entre les carences martiales et les rechutes dépressive et cette relation est, comme il est référencé dans la littérature potentialisée par le taux de vitamine D et la TSH.

L'objectif principal semble donc plus que pertinent de même que l'hypothèse d'un profil de patient le plus à risque de récurrence dépressive.

Ces résultats sont à analyser en tenant compte de plusieurs points :

- **Echantillon étudié et biais de l'étude**

Biais de sélection

La répartition concernant les mesures anthropométriques est relativement équitable entre les deux groupes. L'âge, le sexe et l'IMC présente une représentativité

semblable entre les deux groupes. Notre échantillon comporte néanmoins une majorité de femmes (environ 70%) ce qui va gêner l'extrapolation à la population générale (dépressive unipolaire).

Pour ce qui est de l'IMC, il est dans les deux groupes réparti équitablement et se trouve majoritairement dans la fourchette « normale » de 19 à 25.

Ces chiffres sont en accord avec les données de l'Insee concernant le statut pondéral majoritaire en France. De plus cette proportion ne retentira pas sur la prévalence des marqueurs sanguins dosés (ferritinémie, TSH, vitamine) qui peuvent être influencés par un statut pondéral anormal.

L'âge est aussi quant à lui réparti de façon à peu près homogène entre les deux groupes et c'est une population adulte que l'on retrouve (essentiellement comprise entre 30 et 70 ans).

Biais de perdus de vue

L'avantage cette étude rétrospective est que nous ne sommes pas exposés aux biais de perdus de vue.

Biais de reproductibilité et de précision

La taille de l'échantillon a représenté un obstacle à une analyse statistique plus précise de notre étude. L'étude ne regroupant, au total, que 86 patients répartis en 2 groupes (39 versus 37), sa puissance est d'autant plus faible de même que sa reproductibilité.

Biais technique de réalisation et du à l'intervenant

Les patients ont effectué leur dosage sanguin dans le même laboratoire d'analyse médicale (celui de l'APHM). Nous évitons donc les différences de mesures observées entre laboratoires et entre méthodes et l'établissement du statut (vitaminique D, thyroïdien et ferrique) des patients ne dépend pas du laboratoire où il est réalisé.

Un biais concernant le recours au dosage du bilan martial doit être signalé, le recrutement s'étalant de 2012 à 2016, les avancées dans la recherche concernant l'impact psychiatrique d'une carence martiale n'étaient probablement pas les mêmes

en début qu'en fin d'inclusion. Ce qui a forcément un impact quant à la réalisation d'un bilan martial initial devant un état dépressif même dans un contexte où la suspicion de carence est grande.

Les inclusions dans l'étude sont plus importantes à la fin et sont probablement dues à une sensibilité plus importante des praticiens dans le domaine des carences martiales étant donné la multiplication des recherches dans la littérature.

Ceci explique en partie la petite taille de notre échantillon car il faut également tenir compte du fait que ce dosage de fer devait être également complété par un bilan vitaminique thyroïdien, inflammatoire*, anthropométriques et que même si ces données sont majeures elles peuvent être quelques fois omises.

* Pour rappel la mesure de la Vs a été préférée à celle de la CRP car plus représentative de l'inflammation en générale (la CRP renseignant plus sur un contexte infectieux) et peut donc nous informer sur une modification du statut martial en cas d'inflammation importante.

Biais dus à la latence d'analyse des données

Le recrutement s'est réalisé sur une période de 4 ans, entre le 1^{er} septembre 2012 et le 1^{er} septembre 2016 pour inclure les patients hospitalisés pour une première fois ce qui nous laissait un intervalle de 1 an pour observer d'éventuelles récurrences sur les dernières inclusions (on objective environ 30 % des récurrences devant avoir lieu dans l'année qui suit selon la littérature). Nous avons donc limité la perte de données en terme de récurrence dépressives.

Biais de confusion

Un profil de patient à risque de récurrence dépressive se dégage au travers de notre étude. La carence en vitamine D et l'hypothyroïdie sont donc confirmées comme des facteurs pouvant également influencer les rechutes dépressives même lorsque l'anomalie est corrigée.

Ces deux facteurs font donc partie des principaux facteurs endogènes à prendre en compte pour éviter les récurrences dépressives. La vigilance du praticien doit être accrue concernant la surveillance des marqueurs biologiques.

Nous ne pouvons évidemment les écarter de notre étude car ils constituent des facteurs de confusion à prendre en compte pour l'analyse du lien carence martiale-récidive dépressive

Autres Biais de sélection

Même si les résultats sont encourageants, l'existence d'un biais concernant de la récidive dépressive (ici une ré hospitalisation) ne peut être écarté. En effet certains patients peuvent être plus rapidement que d'autres dans une démarche de soins et même si les patients sélectionnés dans l'étude ne présente pas de troubles autres référencés qu'un diagnostic de dépression unipolaire nous ne pouvons éliminer totalement des troubles par exemple du registre névrotique évoluant à minima. L'effet placebo de la supplémentation ferrique initiale doit également être pris en compte.

Le diagnostic d'une éventuelle pathologie somatique sous-jacente à la carence en fer était également un facteur de non inclusion. Certains patients pouvaient néanmoins avoir une pathologie somatique expliquant une carence martiale mais non encore objectivée par la clinique ou la paraclinique

Les facteurs explicatifs de récidive dépressive environnementales ont été également exclues de l'étude mais nous ne pouvons évidemment pas maîtriser l'omission du diagnostic par le praticien ou le fait que certains événements de vie soient passés outre la prise en charge ou n'ont pas étaient révélés par le patient

Thèses individuelles : difficultés, puissance et pertinence

La principale difficulté d'une thèse réalisée à l'échelle individuelle, comme c'est le plus souvent le cas des étudiants en médecine, réside dans le recrutement et la fidélisation des sujets tout au long de l'étude.

Nombre d'obstacles rencontrés, induit autant de biais et diminue proportionnellement la puissance et la pertinence de ces études. Parmi ceux-ci, les plus récurrents et invalidants semblent être :

- la faible taille des échantillons.

- le caractère souvent asymptomatique, ou interprété comme tel par le patient qui souffre réellement et inversement
- la faiblesse des moyens alloués.

Des études mieux menées, avec des effectifs plus conséquent mériteraient donc de voir le jour, car les conséquences de la carence martiale sur la santé psychique au long terme sont largement sous estimées.

Il semble nécessaire de favoriser la sensibilisation des médecins concernant les implications physiologiques et clinique de ce marqueur afin d'améliorer la surveillance de ces patients après un premier épisode.

Cette prise en charge réduirait ainsi le nombre de complications, diminuerait le coût lié à la prise en charge de ces patients ainsi que la morbidité psychiatrique.

RESUME

CONTEXTE : La carence en fer a été maintes fois documentée. Sa prévalence concerne environ 30% de la population générale et ses conséquences sont notables. Le fer est nécessaire pour de nombreuses fonctions vitales (transport d'oxygène, respiration cellulaire, fonction immunitaire). Mais il joue également un rôle critique dans la morphologie du cerveau, la neurochimie et la biosynthèse énergétique. Le fer est vital dans les circuits neurochimiques et plus particulièrement dans ceux qui sont impliqués dans la régulation des comportements émotionnels. Ces dernières années les recherches se sont multipliées dans ce domaine compte tenu de la forte prévalence de la carence en fer, et ont conclu qu'il était important de comprendre le rôle du fer dans la santé mentale. On note, dans la pratique courante une légère augmentation de prescription initiale de bilan martiale lors de prise en charge psychiatrique. Nous proposons ici d'évaluer les répercussions sur le long terme d'une carence martiale initiale en terme de rechute dépressive afin d'être plus vigilant sur la surveillance de ces patients carencés initialement

METHODE : Réalisation d'une étude rétrospective, monocentrique, récupérant des données entre septembre 2012 et septembre 2016 au pôle centre de psychiatrie de l'APHM. Nous avons inclus 76 patients hospitalisés sur le pôle de la conception pour trouble dépressif unipolaire, sur les 710 constituant la population initiale. En effet beaucoup de patients ne pouvaient pas être analysés compte tenu des facteurs d'inclusion et de non inclusion. Tous les patients analysés présentaient une carence initiale sur la première prise en charge que l'on supplémenté. Ils étaient ensuite randomisés en deux groupes selon qu'il aient été hospitalisés une (groupe 3) ou plusieurs fois (groupe 4). Nous avons ensuite comparé ces deux groupes notamment par rapport au dosage de la ferritinémie et d'autres facteurs confondants afin d'évaluer un éventuel lien entre une carence martiale initiale et l'impact sur d'éventuelles rechutes dépressives.

RESULTATS : Les 76 participants ont été répartis en 2 groupes de 37 (groupe 3, une hospitalisation) et 39 (groupe 4, plusieurs hospitalisations). Une différence significative, quant à la moyenne de la ferritinémie entre les deux groupes a été observée : 117 mcg/ml pour le groupe 3 Vs 95 mcg/ml pour le groupe 4 avec un $p=0,009$ donc à $< 0,05$. Les résultats sont également significatifs pour des marqueurs répertoriés dans la littérature comme étant impliqués dans les rechutes dépressives. -Vitamine D : 117 mUi/l pour le groupe 3 Vs 83 mUi/l pour le groupe 4 avec un $p=0,002$ donc $< 0,05$. Statut thyroïdien : TSH : 1,4 pour le groupe 3 Vs 2,11 pour le groupe 4 avec un $p<0,05$.

Résultats de la régression linéaire simple avec comme facteur explicatif le taux de fer : test de Fischer ($F = 8,42$; $P<0,05$; $R^2=0,10$).

Résultats de la régression linéaire multiple avec comme facteurs explicatifs le Fer, la TSH et vitamine D : test de Fischer ($F = 9,46$; $P<0,05$; $R^2=0,28$)

CONCLUSION : Les résultats de cette étude sont encourageants. Ils confirment le lien déjà connu entre des facteurs de risque de dépression endogène et des rechutes dépressives (dysthyroïdie, carence en vitamine D) Ils suggèrent aussi et surtout la possibilité de proposer une surveillance plus rapprochée du bilan martiale initiale car ils révèlent un facteur de risque jusque-là peu documenté de rechutes dépressives. Des études de plus grande envergure, prospective devraient permettre de développer le sujet.

MOTS CLES

Dépression - carence martiale - récurrence dépressive – Ferritinémie - facteur endogène

BIBLIOGRAPHIE

1. *Revue médicale suisse*
2. *Iron. Medline*
3. *Jonghan Kim, 2014, Iron and mechanisms of emotional behavior, the journal of nutritional biochemistry*
4. *Recommandations HAS 2011, choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence martiale*
5. *Rapport HAS 2014, épisode dépressif caractérisé de l'adulte ; prise en charge en premier recours*
6. *Outrequin, 2016, neuro-anatomie*
7. *John.I, 2002, Neurobehavioral analysis of developmental iron deficiency in rats) Behavior Brain Res*
8. *Isabelle ainulf, pathologies du sommeil, hôpital pitié salpêtrière*
9. *Lee.c, 201, European journal of Neurology*
10. *Horl,h 2012,The Efficacy of Pramipexole, a Dopamine Receptor Agonist, as an Adjunctive Treatment in Treatment-Resistant Depression: An Open-Label Trial, scientific world journal*
11. *Mah L, 2011 neural mechanisms of antidepressant efficacy of the dopamine receptor agonist pramipexole in treatment of bipolar depression, International Journal of Neuropsychopharmacology*
12. *Lozoffb, 1991, Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. New England Journal of Medecine*
13. *Cortese S, 2012, Brain iron levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot MRI study. World Journal Biology of Psychiatry*
14. *Chen.mh, 2013, Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study, BMC Psychiatry*
15. *Konofal E, 2004 Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder, Archives of Pediatric,,Adolescent Medicine*
16. *Kassir, A, 2016 Carence en fer : une perspective diagnostique et thérapeutique en psychiatrie, Encephale*
17. *Yi.s, 2011, Association between serum ferritin concentrations and depressive symptoms in Japanese municipal employees. Psychiatry Res*

18. Beck, 1996, *Rates and risk of postpartum depression—a metaanalysis. International Review of Psychiatry*
19. Kovess et coll., 2001, *plannification et évaluation des besoins en santé mentale. Comité de la santé mentale du Québec et direction générale de la santé.*
20. Gailard A, 2014, *predictors of postpartum depression: prospective study of 264 women followed during pregnancy and postpartum, psychiatry research*
21. Pawlby.s, 2008 *Post natal depression and child outcome at 11 years: the importance of occurate diagnosis. Journal of affective disorders*
22. Gunlicks ML, 2008, *Change in wild psychopathology with improvement in parental depression: a systematic review. Adolescent psychiatry*
23. Beard.jl, 2005, *Maternel iron Deficiency anemia affects post-partum emotions and cognition, the journal of nutrition*
24. Cunha, 2008 *Interaction of zinc with antidepressants in the tail suspension test. Progress in Neuropsychopharmacology in Biology médical and Psychiatry*
25. Styczen k, 2017, *The serum zinc concentration as a potential biological marker in patients with major depressive disorder*
26. Swardfarger w, 2013, *Zinc in dépression : A méta Analysis, biological psychiatry*
27. Drywien, ME, 2012 , *Assessment of minéral bottled water as a source of selected minerals among students, Roczniki Panstwowego zakladu higieny*
28. Grober, U, 2015 *Magnesium in prévention and therapy, Nutrients*
29. Afsaneh, R, 2017, *Effect of magnésium supplementation on dépression status in depressed patients with magnésium deficiency : A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, Nutrition*
30. Singewald, 2004, *Magnesium-deficient diet alters depression-and anxiety-related behavior in mice-influence of desipramine and hypericum perforatum extract, Neuropharmacology*
31. Eby, GA, 2006, *rapid recovery from major dépression using magnésium treatment, Medical hypothèses*
32. Goldhaber, 2003, *trace élément risk assessment : essentiality vs toxicity, regulatory toxicology and pharmacology*
33. Collège des enseignants d'endocrinologie ,2016, Masson,
34. Kiraly S.J., *Vitamin D as a Neuroactive Substance: Review. The Scientific World Journal. 2006,.*
35. Khatib A.J., *The relationship between vitamin D deficiency with depression and addiction : Review article. European Scientific Journal. 2014*
36. Gloth F.M., *Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. The journal of nutrition, health & aging. 1999*

37. Högberg G. *Does Vitamin D Play a Role in Depression? A Review of Clinical, Epidemiological and Biological Studies.* *Current Nutrition & Food Science.* 2014,
38. Ganji V., *Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* *International Archives of Medicine.* 2010
39. *Scientific Advisory Committee on Nutrition. Draft Vitamin D and Health report.* 2015.
40. Khoraminy N., A. *Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder.* *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2013,
41. Stewart A.E, *Possible contributions of skin pigmentation and vitamin D in a polyfactorial model of seasonal affective disorder.* *Medical Hypotheses.* 2014
42. *Vitamin D and dépression, médical case report*
43. *American psychiatric association (APA) 2013. Diagnostic and statistical manual V*

