



HAL
open science

Le Métabolisme monocarboné: un facteur de médiation du trouble dépressif

Anne Leprince

► **To cite this version:**

Anne Leprince. Le Métabolisme monocarboné: un facteur de médiation du trouble dépressif. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03466837

HAL Id: dumas-03466837

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03466837>

Submitted on 6 Dec 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020

N° 62

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 22 septembre 2020

Par

Anne LEPRINCE

**Le métabolisme monocarboné : un facteur de médiation du trouble
dépressif**

Dirigée par M. le Docteur Stéphane Mouchabac

JURY

M. le Professeur Charles-Siegfried Peretti

Président

M. le Professeur Arsène Mekinian

Membre du jury

M. le Docteur Florian Ferreri

Membre du jury

M. le Docteur Stéphane Mouchabac

Membre du jury

Remerciements

Je souhaitais remercier le **Professeur PERETTI Charles-Siegfried**, pour m'avoir fait l'honneur d'être le président de mon jury.

Je souhaitais remercier mon directeur de thèse, le **Docteur MOUCHABAC Stéphane**, pour avoir accepté de diriger ce travail. Un grand merci pour ton dynamisme, ta disponibilité et tes corrections.

Je souhaitais ensuite remercier, le **Docteur FERRERI Florian**, pour me faire l'honneur de juger ce travail.

Je souhaitais enfin remercier le **Professeur MEKINIAN Arsène** d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse de psychiatrie.

A tous mes chefs qui m'ont tant appris,

Léa et Marion, les premières cheffes qui m'ont formée avec bienveillance.

Noélie et Marion, pour votre soutien et disponibilité sans failles dans les situations complexes.

Le Dr Zagury qui m'a fait découvrir la psychiatrie légale avec son humour et sa belle rhétorique.

Elise, qui m'a permis d'acquérir de la confiance et de m'autonomiser avec bienveillance.

Mailà, pour sa gaieté à toute épreuve.

Le Pr Thomas, ou plutôt Guy ! Pour sa sérénité et son humour caustique !

Amélie et Raphaëlle, pour votre énergie et votre bonne humeur inébranlables !

Bgal, Emilie, Corinne et Nour, un mélange haut en couleur et très enrichissant humainement et professionnellement.

A mes co-internes, qui ont égaillé mes semestres et qui sont maintenant des amis :

Thomas, mon premier co-interne et pas des moindres !

Laura, la force tranquille.

La team de Saint-Antoine, Vincent, Cécile, Cassandre et encore Thomas !

La team de l'Hôtel Dieu, avec la sainte-équipe, les étoiles... alias Léa, Erwan, Consty, Juliette !

La team MDA, le cercle de la lune alias Alessandra, Chloé, Margaux, Amélie, Lisa, Noémie, au confinement décoiffant !

Aux patients et à leur famille,

Aux équipes soignantes, pour leur soutien, leur apprentissage.

A Maud Thomas, la statisticienne la plus pédagogue !

A tous mes amis,

Léa, mon amie d'enfance. De la crèche à la vie d'adulte, toujours présente !

Les PAP avec le Boys Crew et la Glamteam mais surtout la Glamteam ahah ! Chloé, Fanny, Mélo, Hélène, Micky, Max, Hugo, Stef, Johnny. De Buffon jusqu'à l'éternité !

La clique de la P2 !! : Manon, Elsa, Titi, Audou, Gab, Antoine, Juju, Anne Mumu, Ugo, Alex.

Manon et John la team sous-colle, efficacité, soutien, et rires !

Fanny B, ma plus belle découverte durant l'internat !

Julien et Mathilde, toujours dans les parages !

Je vous aime.

A ma famille,

A mes parents, pour leur soutien et leur amour à toute épreuve.

A mon petit frère, mon érikette, le meilleur des frères, pour ta sensibilité, ta générosité, ton côté geek qui m'a maintes et maintes fois aidé !

A mes grands-parents alsaciens,

A mes grands-parents parisiens,

Aux Giraud et Aux Chkioua.

Je vous aime.

A ma belle-famille,

Et pour finir un milliard de remerciements à **mon Iyadou d'amour**, l'homme de ma vie.

Tu illumines ma vie depuis plus de 9 ans avec ton humour, ton déhanché, ta bonne humeur, ton optimisme et ta générosité ! Un soutien infallible, toujours là pour calmer mes angoisses. Je t'aime.

Liste des Abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique
APA : American Psychiatric Association
BDI : Beck Depression Inventory
BH4 : tétrahydrobioptérine
CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CBS : cystathionine-béta-synthétase
CH3 : groupe méthyle
CIM 10 : classification internationale des maladies
CGI-S : Clinical Global impression- severity, score d'impression clinique globale de sévérité
COMT : catéchol-O-méthyltransférase
CRP : protéine C réactive
DHF : dihydrofolate
DHFR : dihydrofolate réductase
ECT : électroconvulsivothérapie
FR α : folate receptor alpha
HTA : hypertension artérielle
HDRS : Hamilton Depression Rating Scale
LCR : liquide cérébro-spinal
ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
MADRS : Montgomery Asberg Depression Rating Scale
MCO : médecine, chirurgie, obstétrique
MTHF : 5-méthyl-tétrahydrofolate ou L-méthylfolate
MTHFR : méthylène-tétrahydrofolate réductase
5,10-MTHF : 5,10-méthylène-tétrahydrofolate ou acide folinique
NICE : National Institute for Health and Care Excellence
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PCFT : proton-coupled folate transporter
RFC : reduced folate carrier

Ros : espèces réactives de l'oxygène

SAH : S-adénosylhomocystéine

SAHH : S-adénosylhomocystéine hydrolase

SAMe : S-adénosylméthionine

SHMT : sérine-hydroxy-méthyl-transférase

SNC : système nerveux central

THF : tétrahydrofolate

TSH : thyroid stimulating hormone ou thyroestimuline

VitB6 : vitamine B6

VitB12 : vitamine B12

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
----------------------------	----------

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
------------------------------------	----------

INTRODUCTION.....	8
--------------------------	----------

1. Trouble dépressif, une pathologie fréquente, hétérogène associée à un risque élevé de suicide
2. Le métabolisme monocarboné
3. Etiologies des perturbations du métabolisme monocarboné
4. Dysfonctionnement du métabolisme monocarboné : l'hyperhomocystéinémie
5. Trouble dépressif et métabolisme monocarboné
6. Les valeurs seuils actuelles sont-elles significatives pour la psychiatrie ?
7. Objectifs

PREMIERE PARTIE : MATERIEL ET METHODE.....	25
---	-----------

1. Population étudiée
2. Recueil de données
3. Critères de jugement
4. Statistiques

PARTIE 2 : RESULTATS.....	29
----------------------------------	-----------

1. Description de la population
2. Prévalences des anomalies du métabolisme monocarboné dans l'échantillon
3. Anomalies du métabolisme monocarboné et sévérité, durée et résistance de l'épisode
4. Seuils des anomalies du métabolisme monocarboné et sévérité, résistance, durée de l'épisode dépressif

PARTIE 3 : DISCUSSION	40
------------------------------------	-----------

CONCLUSION.....	47
------------------------	-----------

BIBLIOGRAPHIE.....	48
---------------------------	-----------

ANNEXE 1.....	53
----------------------	-----------

ANNEXE 2.....	54
----------------------	-----------

1. Trouble dépressif, une pathologie fréquente, hétérogène associée à un risque élevé de suicide :

L'Organisation mondiale pour la Santé estime que les troubles dépressifs représentent la 3ème cause de morbidité et d'incapacité sur le plan mondial. Ainsi, on compte plus de 150 millions de personnes dans le monde souffrant de dépression soit une augmentation de 12,6% de 2007 à 2017 [1]. Chaque année, près de 800 000 personnes meurent en se suicidant. Le suicide est la deuxième cause de mortalité chez les 15-29 ans. La dépression est une maladie qui touche tous les âges, depuis l'enfance jusque très tard dans la vie.

En France, en 2017, parmi les personnes âgées de 18 à 75 ans, la prévalence de l'épisode dépressif caractérisé dans l'année était estimée à 9,8% [9,3-10,2] et était 2 fois plus élevée chez les femmes (13%) que chez les hommes (6,4% ; $p < 0.001$) [2].

Un syndrome dépressif est caractérisé par la persistance dans le temps d'une tristesse pathologique de l'humeur et d'une baisse d'énergie. Il est caractérisé par une constellation de symptômes et de signes, qui varie d'un sujet à un autre. Il associe des perturbations psychoaffectives (humeur, émotion et pensée dépressive avec sentiment de dévalorisation ou de culpabilité), des perturbations psychomotrices et des perturbations physiologiques (troubles du sommeil et des rythmes circadiens, fatigue, perte de l'appétit ou du poids, perturbations de la sexualité). Les tableaux cliniques et les profils évolutifs sont hétérogènes.

Après l'introduction des antidépresseurs dans les années 50, le nombre de traitements pharmacologiques pour le trouble dépressif a augmenté, mais leur efficacité est restée pratiquement inchangée. Environ 50% des patients qui initient un traitement antidépresseur ont une réponse faible ou nulle après un premier essai. De plus, après plusieurs approches thérapeutiques, les taux de non-rémission se situent toujours autour de 30% [3, 4].

La résistance aux traitements incite à explorer les mécanismes physiopathologiques de la dépression afin de rechercher des causes de pseudo-résistance pouvant être due à un facteur de médiation entravant l'efficacité thérapeutique, par exemple une carence vitaminique ou une inflammation systémique et de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques. Cela représente un enjeu thérapeutique majeur.

Le trouble dépressif est multifactoriel mêlant facteurs génétiques et environnementaux. Si la physiopathologie de la dépression n'est pas totalement élucidée, elle implique des dysfonctionnements des systèmes de neurotransmissions monoaminergiques, des hormones du stress, des mécanismes inflammatoires et des neurotrophines. De plus en plus de recherches étudient l'association entre dépression et le métabolisme monocarboné. Le métabolisme monocarboné semble être un facteur de médiation de ce trouble hétérogène.

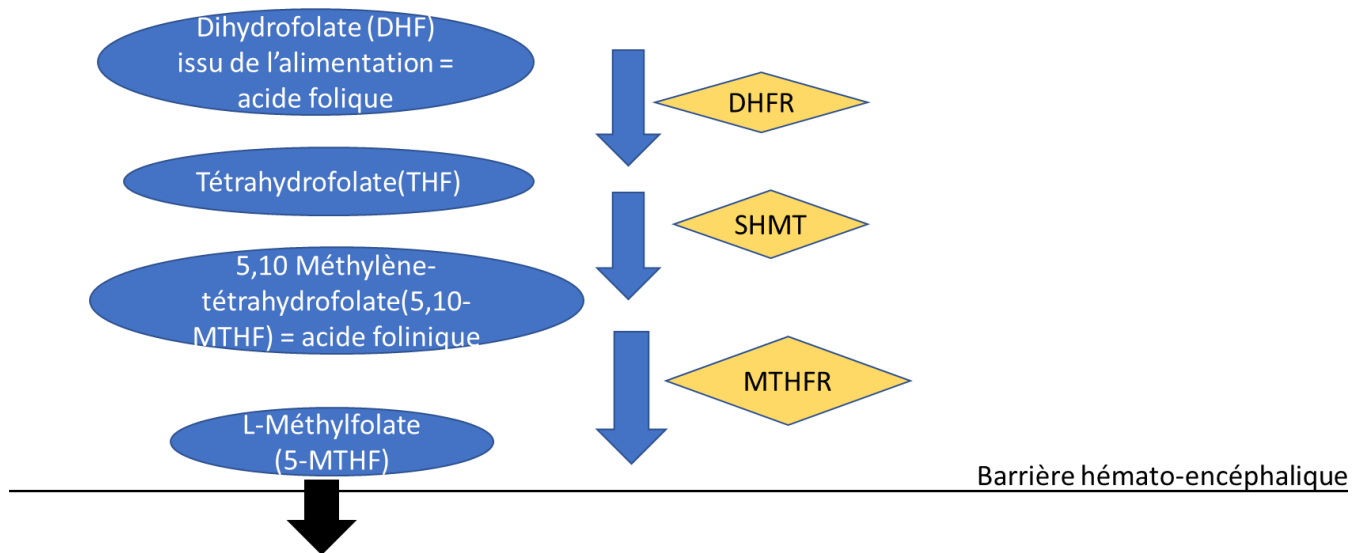
2. Le métabolisme monocarboné :

Le métabolisme monocarboné désigne un ensemble de réactions qui nécessitent un transfert d'une unité monocarbonée. Il est formé de deux cycles : le cycle méthionine et le cycle folate qui sont dépendants l'un de l'autre. Il est essentiel à la synthèse des monoamines et à la méthylation de l'ADN.

Le folate est un nom générique pour la famille de molécules dont la structure de base est l'acide ptéroylmonoglutamique et qui agissent comme coenzyme dans ce métabolisme [5]. La forme présente naturellement dans notre alimentation (légumes verts, arachides, foie) est le

dihydrofolate (DHF) ou l'acide folique. Elle a besoin de plusieurs réactions pour être sous la forme biologiquement active : le 5-méthyltétrahydrofolate (5-MTHF) ou L-méthylfolate. Après absorption intestinale du DHF, la DHF réductase (DHFR) le réduit en tétrahydrofolate (THF), puis le THF devient le 5,10-méthylène-tétrahydrofolate (5,10-MTHF) ou acide folinique par l'action de la sérine-hydroxy-méthyl-transférase (SHMT) et finalement la méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR) transforme ce dernier en 5-MTHF (Figure 1).

Figure 1 : Métabolisme monocarboné périphérique :



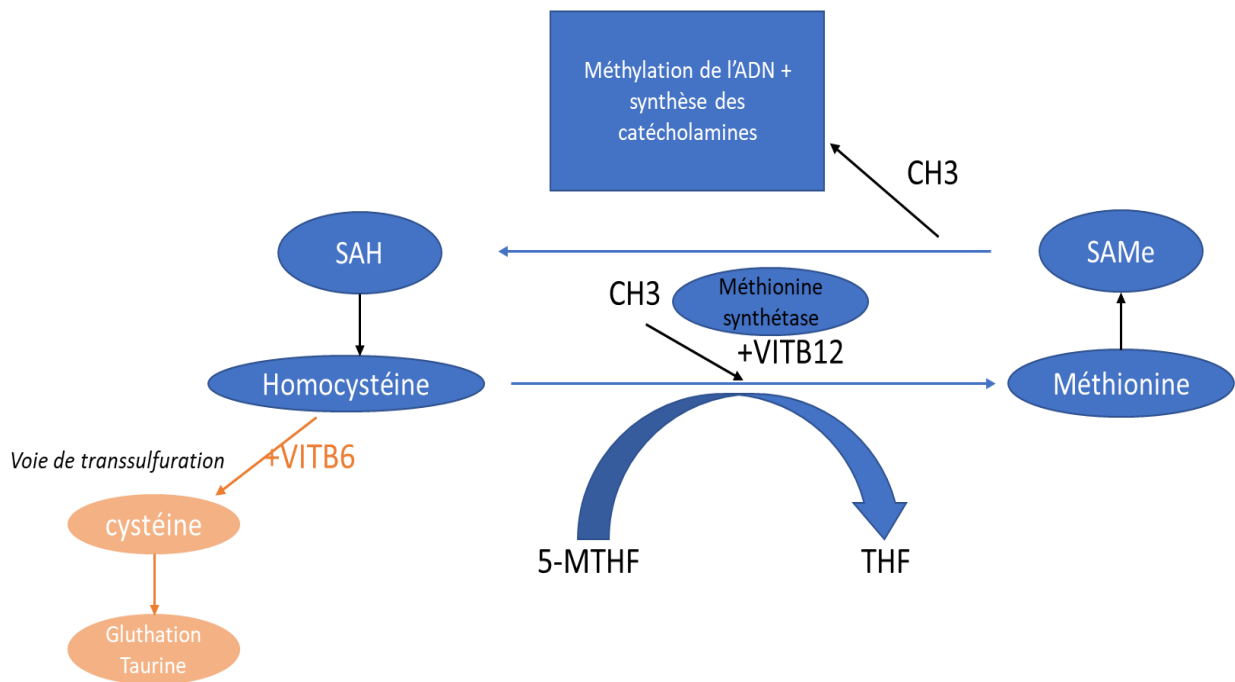
Le 5-MTHF traverse la barrière hématoencéphalique à l'aide de plusieurs transporteurs (FR α , PCFT1 et le RFC) [6].

Dans le système nerveux central, le groupe méthyle du 5-MTHF est transféré par la méthionine synthétase à l'homocystéine qui devient la méthionine. Cette réaction requiert la vitamine B12, qui est donc directement impliquée dans la méthylation de l'homocystéine. La méthionine est activée ensuite en S-adenosylméthionine (SAMe), qui est un des principaux donneurs de méthyles pour la synthèse des catécholamines et la méthylation de l'ADN. Notamment il influence la synthèse de la tétrahydrobioptérine (BH4) qui est le cofacteur de la réaction

d'hydroxylation de la phénylalanine et du tryptophane [7]. Le SAdMe, en donnant un groupe méthyle, devient la S-adénylhomocystéine (SAH), qui est rapidement converti en homocystéine par la SAH-hydrolase [8].

Il y a une deuxième voie dite de transsulfuration, qui produit d'autres substances à partir de l'homocystéine. La cystathionine-béta-synthétase (CBS) transforme l'homocystéine en cystéine à l'aide de la vitamine B6. La cystéine est à l'origine du glutathion, un antioxydant majeur, et de la taurine [9] (Figure 2).

Figure 2 : Métabolisme monocarboné intracérébral :



3. Etiologies des perturbations du métabolisme monocarboné :

3.1 Facteurs nutritionnels et pathologies somatiques non spécifiques qui entraînent un déficit en folate et/ou vitamine B12, coenzymes du cycle et une hyperhomocystéinémie :

- Carence d'apport : malnutrition, trouble du comportement alimentaire
- Malabsorption : atrophie digestive, maladie inflammatoire digestive, alcoolisme
- Augmentation de l'excrétion : insuffisance rénale
- Maladies auto-immunes : hypothyroïdie, lupus, polyarthrite rhumatoïde, diabète [10].
- Facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, alcool, HTA, diabète, maladie cardiovasculaire) entraînent une élévation de l'homocystéine [5, 11].

3.2 Pathologies génétiques :

- Anomalies de la voie de transméthylation :
 - MTHFR polymorphismes : Le gène de la méthylène-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR) est situé à l'extrémité du bras court du chromosome 1 (1p36.3). L'enzyme joue un rôle central dans le métabolisme des folates par conversion irréversible du 5,10-méthylène-tétrahydrofolate (5,10-MTHF) en 5-méthyltétrahydrofolate (5-MTHF), la principale forme circulante de folate et donneuse d'un groupe méthyle à l'homocystéine à l'origine de la S-adénosylméthionine, une source majeure de groupes

méthyles dans le cerveau. Une variante génétique commune a été identifiée : la substitution de la cytosine (C) en thymine (T) en position 677 qui entraîne un changement d'acides aminés de l'alanine à la valine, et donne une variante thermolabile de l'enzyme, qui a environ 30% de l'activité enzymatique de type sauvage CC. Les hétérozygotes conservent 65% de l'activité normale. Un autre polymorphisme, moins courant et moins étudié est la substitution d'une adénine (A) en cytosine (C) en position 1298, qui entraîne pour les homozygotes CC une diminution de 40% de l'activité de l'enzyme par rapport au génotype commun AA.

La réduction d'activité de l'enzyme MTHFR, en induisant une moindre disponibilité du L-méthylfolate par défaut de conversion, entraîne une diminution de la méthylation de l'homocystéine en méthionine et donc est responsable d'une élévation du taux plasmatique d'homocystéine. Le taux plasmatique d'homocystéine augmenterait approximativement de 20% chez les homozygotes 677TT [12].

La fréquence de l'allèle C677T varie en fonction de l'ethnie et de la géographie. La fréquence la plus élevée (> 20%) est trouvée chez les hispaniques aux Etats-Unis et les Amérindiens au Brésil. A l'inverse, dans les populations afro-américaines, moins de 2% ont le génotype variant. Parmi les populations blanches en Europe, en Amérique du Nord et en Australie, la fréquence varie de 8 à 20%. La prévalence du génotype variant A1298C homozygote varie de 7 à 12% dans les populations blanches d'Amérique du Nord et d'Europe. Les fréquences basses ont été

signalées chez les hispaniques (4 à 5%), et les populations asiatiques (1 à 4%) [9, 13, 14].

- Mutation de la DHFR
- Mutation des transporteurs de 5-MTHF à travers la barrière hémato-encéphalique : FR α , PCFT, RFC [6].
- Auto-anticorps bloquant le récepteur FR α et ainsi inhibant le transport du 5-MTHF à travers la barrière hémato-encéphalique [15].
 - Anomalie de la voie de transsulfuration :
- Mutation de la CBS [6].

3.3 Iatrogénie :

Beaucoup de médicaments interagissent avec le métabolisme monocarboné. Certains antiépileptiques comme la Lamotrigine et la Carbamazépine inhibent la DHFR, le Méthotrexate également. La Dépakote inhibe la méthionine adénosyl-transférase et donc augmente le taux d'homocystéinémie [13]. Les antibiotiques, les pilules contraceptives [5, 7, 14] interfèrent avec l'absorption ou le stockage du folate et la Metformine avec l'absorption de la vitamine B12. Le Lévodopa augmente le catabolisme des vitamines B [10, 11].

3.4 Variations physiologiques :

Le taux plasmatique de l'homocystéine varie avec l'âge et le sexe. Il augmente avec l'âge et le sexe masculin. La grossesse, par augmentation des besoins est pourvoyeuse de déficit vitaminique [5, 11, 16].

Les apports nutritionnels conseillés en folate sont d'environ 300 $\mu\text{g}/\text{j}$ chez l'adulte et l'adolescent, 150 à 250 chez l'enfant selon les âges et de 400 $\mu\text{g}/\text{j}$ chez la femme enceinte et le sujet âgé [17].

L'homocystéine est un indicateur du déficit en vitamine B. Le taux est inversement corrélé à celui du folate et de la vitamine B12 [5].

4. Dysfonctionnement du métabolisme monocarboné : l'hyperhomocystéinémie.

Le dysfonctionnement du métabolisme monocarboné génère une élévation du taux d'homocystéine. L'homocystéine est un acide aminé soufré qui provient de la méthionine qu'on trouve dans l'alimentation (fromage, poisson, viande, œuf). Les valeurs normales de l'homocystéine plasmatique se situent entre 7 à 14 $\mu\text{mol/L}$ [16]. L'hyperhomocystéinémie est classée en modérée (15 à 30), intermédiaire (30 à 100) et sévère (>100) [8]. La principale cause d'accumulation de l'homocystéine est une réduction de sa dégradation par le processus de reméthylation ou de transsulfuration.

L'hyperhomocystéinémie est impliquée dans plusieurs processus pathologiques. Elle a été notamment associée au processus neurodégénératif. En 2017, un consensus établissait qu'une concentration plasmatique élevée d'homocystéine était un facteur de risque fort, indépendant et modifiable de développer une maladie neurodégénérative incluant la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les pathologies vasculaires comme un accident vasculaire cérébral ischémique et une démence vasculaire [18].

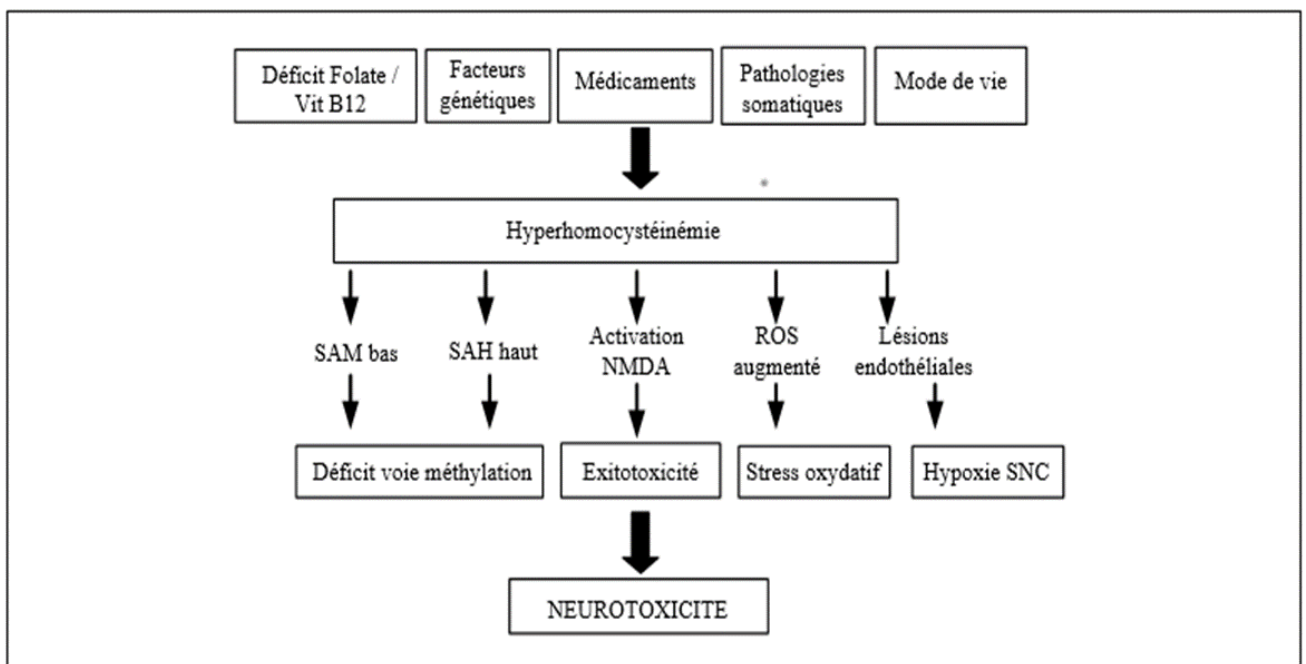
La neurotoxicité de l'hyperhomocystéinémie a été démontrée. Plusieurs mécanismes sont impliqués (Figure 3) :

- En cas d'accumulation d'homocystéine, la production de SAH peut être favorisée : la SAH hydroxylase permet la conversion réversible en homocystéine. Or normalement, comme les taux d'homocystéine sont bas, la réaction est favorisée dans le sens SAH – homocystéine, mais si cette dernière augmente, la réaction inverse est majoritaire. De ce fait, on aboutit à une accumulation de SAH. La diminution du taux de SAME et

l'élévation du taux de SAH entraînent une hypométhylation de l'ADN, une diminution de la synthèse des neurotransmetteurs et des protéines.

- L'oxydation de l'homocystéine génère des dérivés réactifs de l'oxygène et ainsi un stress oxydatif.
- L'activation des N-méthyl-D-aspartate (NMDA) glutamate récepteurs par les acides dérivés de l'homocystéine (acide homocystéique, acide cystéine sulfinique) entraîne l'apoptose des neurones [19].
- L'inhibition de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) par la SAH qui est en excès par réaction inverse majoritaire, entraîne une diminution du catabolisme des catécholamines. L'accumulation de ces dernières est responsable de réponses physiologiques inadaptées [9].

Figure 3 : Mécanismes neurotoxiques induits par l'homocystéine :



(Mouchabac 2008) [9]

Ces connaissances biochimiques suggèrent un rôle du métabolisme monocarboné dans la dépression. Plus précisément, un lien entre les taux de folate, de vitamine B12 et d'homocystéine et la dépression.

5. Trouble dépressif et métabolisme monocarboné :

5.1 Prévalence du déficit en folate, en vitamine B12 et de l'hyperhomocystéinémie chez les patients ayant un trouble dépressif :

Depuis les années soixante, l'hypothèse d'une relation entre le métabolisme monocarboné et la dépression a émergé. La première étude qui montre que les patients déprimés ont un taux de folate plus bas que la population générale est réalisée par Carney en 1967 [20]. Les études de prévalences retrouvent en moyenne que 30% des sujets déprimés ont un déficit en folate [7, 21, 22] et qu'une hyperhomocystéinémie est également observée chez environ 30% de patients déprimés [22]. La première méta-analyse d'études observationnelles en 2007 (11 études avec en tout 15315 participants), montre qu'un déficit en folate est un facteur de risque de dépression avec un Odds Ratio ajusté sur des variables confondantes comme la prise d'alcool et l'âge égal à 1.42, 95% CI (1.10-1.83) [23]. Plusieurs études transversales menées chez des adultes d'âge moyen et plus âgés ont montré également que la carence en vitamine B12 était associée à une prévalence plus élevée de dépression [24, 25] notamment une méta-analyse de neuf études transversales menées sur des personnes âgées a conclu que de faibles taux de vitamine B12 sont associés à une augmentation du risque de dépression (Odds Ratio : 1.20, 95% CI : 1.02-1.42)

avec une association principalement significative chez les femmes âgées (Odds Ratio :1.33, 95% CI : 1.02-1.74) [26].

Une autre méta-analyse (9 études observationnelles), ciblant les personnes âgées de plus de 70 ans, retrouvait qu'une concentration plasmatique élevée d'homocystéine était associée à une augmentation du risque de dépression de 70% (IC à 95%, 38%-108%) [12].

La dernière méta-analyse qui date de 2017 avec 43 études incluses, montre un taux plasmatique de folate plus bas chez les patients déprimés mais ne retrouvait pas de différence significative entre les concentrations de folate intra-érythrocytaires et constatait que les patients déprimés consommaient moins de folate. La concentration intra-érythrocytaire est connue pour être moins sensible aux variations des apports quotidiens alimentaires que la concentration plasmatique et donc est un meilleur reflet du statut en folate [8]. Ce constat est plus en faveur de l'hypothèse que le déficit en folate est une conséquence de la dépression due à l'hyporexie [27].

Les méta-analyses incluaient beaucoup d'études cas témoins et il n'y avait pratiquement pas d'étude de cohorte prospective. Malgré l'accumulation de preuves de la relation entre les anomalies du métabolisme monocarboné et le trouble dépressif, les preuves existantes ne sont pas suffisantes pour inférer une direction causale. Cela montre seulement une association et pas de direction sur la causalité. Le déficit en folate pourrait être une conséquence de la dépression due à l'hyporexie ou participer au développement du trouble [23].

5.2 Polymorphisme génétique :

L'association entre le métabolisme monocarboné et la dépression est renforcée par la mise en évidence d'une association entre le polymorphisme MTHFR et la dépression. Cette association génotype/dépression n'est pas soumise aux facteurs confondants comme le régime alimentaire et permet d'établir un lien de causalité entre le dysfonctionnement du métabolisme

monocarboné et la dépression. Plusieurs études, notamment des méta-analyses ont mis en évidence que les sujets avec le polymorphisme C677T homozygote ont un risque plus élevé d'avoir une dépression et que les sujets déprimés ont un risque plus élevé d'avoir l'allèle T [28, 29]. Cependant ces résultats sont contestés par d'autres études [30].

5.3 Corrélation avec la sévérité et la durée de la symptomatologie :

Il existe peu d'études qui explorent la relation entre la sévérité ou la durée de la maladie et le métabolisme monocarboné et celles qui existent sont relativement anciennes et avec des faibles effectifs.

Quelques études ont montré que les patients déprimés ayant un taux bas de folate avaient une symptomatologie plus sévère que ceux avec un taux normal [31, 32]. Par exemple, Fava et al retrouvaient chez 213 patients ambulatoires présentant un épisode dépressif, qu'un taux plus bas de folate était associé significativement à une dépression de type mélancolique [33]. Alpert et al retrouvaient également une plus grande proportion de déficit en folate chez les patients mélancoliques que chez les déprimés non mélancoliques [7]. Une étude transversale a montré que la durée de l'épisode dépressif était significativement inversement corrélée aux taux de folate [34].

5.4 Corrélation avec la réponse aux traitements antidépresseurs et la résistance de l'épisode :

Certaines études suggèrent qu'une carence en folate serait associée à une moins bonne réponse au traitement antidépresseur. Une étude de 101 patients déprimés hospitalisés traités avec différents médicaments antidépresseurs a montré que l'effet thérapeutique était inférieur si le taux de folate sérique était faible [32]. Plus récemment, dans un essai sur 189 patients traités en ambulatoire par 20 mg/j de Fluoxétine, les patients dont les taux de folate étaient inférieurs à la

normale présentait un risque de non-réponse 2,2 fois supérieur à celui des patients dont les taux de folate étaient normaux (intervalle de confiance à 95 % = 1,00-4,83, $p < 0,05$). Le taux d'homocystéine et de vitamine B12 ne semblaient pas avoir d'impact sur la réponse au traitement [33]. Alpert et al ont montré que chez 12 patients déprimés, traités par Sertraline, ceux ayant des niveaux de folate de base plus élevés ont eu une meilleure réponse à la Sertraline [35].

Papakostas et al, ont montré qu'un déficit en folate chez des patients présentant un épisode dépressif en rémission augmentait le risque de rechute dépressive pendant la phase de continuation du traitement antidépresseur [36]. Papakostas et al ont également montré dans un essai randomisé qui incluait 110 patients souffrant de dépression traités par Fluoxétine, que ceux qui avaient des taux bas de folate, connaissaient un délai plus long d'apparition de l'amélioration clinique (+ 1,5 semaine) que les patients sans déficit en folate avant de débiter le traitement par Fluoxétine [37].

Une méta-analyse d'essais randomisés de 2015 montrait qu'une consommation à court terme (de quelques jours à quelques semaines) de vitamines B chez des patients présentant un épisode dépressif traités par antidépresseurs n'améliorait pas les symptômes dépressifs mais une consommation plus prolongée (plusieurs mois) réduisait le risque de rechute [38].

La littérature reste controversée sur l'efficacité du folate et de ses dérivés dans le traitement de la dépression. Certaines méta-analyses d'essais contrôlés randomisés, rapportent une efficacité. En 2004, la première méta-analyse, basée sur 3 essais contrôlés randomisés retrouvait que le folate en addition à un traitement antidépresseur permettait de réduire significativement le score de l'échelle Hamilton [39]. Une autre rapportait également une efficacité du folate en addition aux antidépresseurs par rapport au placebo [40] mais 3 autres méta-analyses ne retrouvaient pas de différence significative [3, 4, 41].

En ce qui concerne les principales lignes directrices cliniques pour la prise en charge des patients atteints de troubles dépressifs unipolaires, l'American Psychiatric Association (APA) en 2010 estime qu'il existe des preuves modestes pour recommander l'ajout de folate, mais qu'il s'agit d'une intervention à faible risque avec des avantages pour la santé. Le Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) en 2016 recommande la potentialisation par le folate comme alternative de troisième ligne pour les épisodes dépressifs d'intensité légère à modérée. Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ne mentionne pas le folate ou d'autres nutraceutiques comme stratégie de potentialisation des antidépresseurs [4].

6. Les valeurs seuils actuelles sont-elles significatives pour la psychiatrie ?

Les premières manifestations cliniques décrites d'une carence en vitamine B ont été hématologiques. L'anémie mégalo-blastique « pernicieuse » par carence en vitamine B12 a été décrite dans la deuxième moitié du 19^{ème} siècle. Les manifestations neurologiques associées ont été décrites pour la première fois par Leichtenstern en 1884 (troubles moteurs, troubles sensitifs avec paresthésies des doigts et des orteils) [42]. Dans le premier tiers du XX^e siècle, avant l'avènement d'une thérapie, la neuropsychiatrie et la neuropathologie de l'anémie mégalo-blastique ont fait l'objet d'une documentation approfondie par de nombreux auteurs [43, 44]. Ils ont reconnu que les complications du système nerveux pouvaient être très variées et comprenaient des troubles nerveux périphériques et psychiatriques et qu'il existait généralement une dissociation importante entre les symptômes hématologiques et neuropsychiatriques, l'un pouvant précéder l'autre et inversement.

L'anémie mégalo-blastique par carence en folate à elle était décrite dans les années 1930.

Dans le troisième quart du XXe siècle, les symptômes neuropsychiatriques de l'anémie mégalo-blastique ont été supposés à tort être causés uniquement par un déficit de la vitamine B12 et non de l'acide folique. Dans le dernier tiers du XXe siècle, ces idées fausses profondément ancrées ont été lentement érodées par l'utilisation de tests de la vitamine B12 et du folate pour évaluer les patients atteints de troubles neuropsychiatriques avec et sans anémie mégalo-blastique et ont été renforcées par l'introduction de tests de l'homocystéine dans les années 1990 [45].

Les seuils de déficit en B9, B12 ont été définis au départ pour les pathologies hématologiques et neurologiques.

Les premières valeurs seuils proposées par l'OMS pour évaluer le statut en folate dans tous les groupes d'âges datent de 1968. Les valeurs indicatrices de carence étaient basées sur les concentrations sériques et érythrocytaires les plus susceptibles d'entraîner l'apparition d'anémies macrocytaires (Tableau I) [46, 47].

Tableau I :

Concentrations sériques et érythrocytaires de folates permettant d'évaluer le statut en folates dans tous les groupes d'âges, en utilisant l'anémie macrocytaire comme indicateur hématologique

Taux sériques / plasmatiques de folates ng/mL (nmol/L) ^{a, b}	Taux érythrocytaires de folates ng/mL (nmol/L) ^{a, b}	Interprétation
>20 (>45.3)		Élevés
6-20 (13.5-45.3)		Intervalle normal
3-5.9 (6.8-13.4)		Carence possible
<3 (<6.8)	<100 (<226.5)	Carence

^aFacteur de conversion en acide folique : 1 ng/mL = 2.265 nmol/L.

^bDosage avec *Lactobacillus casei*.

Source: Reference (11).

(OMS 2012)

Bottiglieri en 1995 rapporte qu'un quart des patients présentant des troubles neuropsychiatriques sensibles aux folates n'ont pas d'anémie ou de macrocytose et qu'un tiers des patients admis en psychiatrie ont un taux de folate bas sans anémie ou macrocytose [38].

En 2005, les valeurs seuils ont été révisées, basées non plus sur un indicateur hématologique comme l'anémie macrocytaire, mais sur un indicateur métabolique, l'homocystéine. La valeur seuil indicatrice d'une carence en folate est la concentration plasmatique ou érythrocytaire de folate en dessous de laquelle la concentration d'homocystéine commence à s'élever. En effet, un taux élevé d'homocystéine circulante est considéré comme un indicateur fonctionnel d'une carence en folate car il résulte de l'incapacité des folates à fournir le groupe méthyle nécessaire à la conversion de l'homocystéine en méthionine. Une concentration plasmatique inférieure à 10 nmol/L (4ng/ml) ou intra-érythrocytaire inférieure à 340nmol/L (151ng/ml) est considérée comme déficitaire [47].

La concentration plasmatique de vitamine B12 inférieure à 150 pmol/L (203 pg/mL) est considérée comme déficitaire [48].

Carney en 1990 montre que sur 152 patients déprimés hospitalisés, 38 % avaient un taux de folate érythrocytaire bas (< 200 ng/ml) alors que 16% avaient une déficience en folate (< 150 ng/ml.) [49].

A travers cette étude nous interrogeons la significativité des seuils actuels pour les troubles psychiatriques.

Notre hypothèse est qu'il existerait en psychiatrie un seuil de significativité clinique des anomalies du métabolisme monocarboné qui diffère de celui utilisé par les autres disciplines comme la neurologie ou l'hématologie et qu'une insuffisance vitaminique B serait déjà significative en psychiatrie notamment pour le trouble dépressif.

7. Objectifs :

L'objectif principal de cette étude était d'étudier les liens entre les facteurs du métabolisme monocarboné (vitamine B9, B12, homocystéine) et la dépression unipolaire en termes de sévérité, de durée des symptômes, de résistance thérapeutique afin de déterminer d'un point de

vue clinique des seuils de significativité de ces facteurs dans la pratique de la psychiatrie. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la prévalence des anomalies du cycle monocarboné dans un échantillon de 202 patients, de rechercher une association entre ces anomalies et la sévérité, la durée des symptômes et la résistance aux traitements.

1. Population étudiée :

Cette étude épidémiologique était monocentrique, observationnelle, et rétrospective. Elle a été réalisée dans le service de psychiatrie adulte à l'hôpital Saint-Antoine à Paris.

Les critères de sélection étaient tout patient ayant été hospitalisé dans le service entre le 01/01/2016 et le 15/04/2018, ayant eu un dosage plasmatique de folate, vitamine B12 et d'homocystéine à l'admission et le critère d'inclusion était d'avoir un diagnostic d'épisode dépressif unipolaire posé selon la classification CIM10.

2. Recueil de données :

Les comptes rendus des patients sélectionnés ont été extraits et analysés par un clinicien afin de compléter un questionnaire sur une base ACCESS. L'anonymisation de l'identité des patients était respectée en utilisant un système de code patient par numérotation.

Les données suivantes figuraient dans le questionnaire :

Age, sexe, diagnostic CIM10, comorbidités somatiques (insuffisance rénale, hypothyroïdie, cancer, atrophie gastrique, pathologies rhumatologiques), tabagisme, alcool, autres comorbidités addictives, HTA, diabète, antécédent de maladie cardiovasculaire, traitement à l'entrée (antiépileptique, antidépresseur, lithium, antipsychotique, supplémentation vitaminique), score de Maudsley de résistance (durée de la maladie, sévérité initiale, nombre de traitements antidépresseurs essayés, stratégie de potentialisation, utilisation de l'électroconvulsivothérapie (ECT)) et le score d'impression clinique globale de sévérité (CGI-S).

A travers ce questionnaire, on recherchait des co-variables confondantes qui peuvent moduler le dosage des composants du cycle monocarboné. Comme l'âge, les facteurs de risque cardiovasculaires (HTA, tabagisme, alcool, diabète), les maladies cardiovasculaires avérées, les traitements antiépileptiques, une supplémentation vitaminique existante et certaines maladies (insuffisance rénale, hypothyroïdie, cancer, atrophie gastrique, pathologies rhumatologiques) [5, 39, 42]. Les dosages de la TSH, CRP et le bilan lipidique ont été également réalisés dans ce but.

Les résultats biologiques étaient fournis par le laboratoire de l'hôpital Saint-Antoine. Le questionnaire ACCESS était par la suite, transformé en tableau Excel.

3. Critères de jugement :

Le critère de jugement principal était la détermination d'un seuil de significativité clinique des anomalies du métabolisme monocarboné pour le trouble dépressif différent de celui utilisé par les autres disciplines comme la neurologie ou l'hématologie en étudiant les liens entre les facteurs du métabolisme monocarboné (vitamine B9, B12, homocystéine) et la dépression unipolaire en termes de sévérité, de durée des symptômes, de résistance thérapeutique.

Un déficit en vitamine B9, B12 et une hyperhomocystéinémie étaient définis, respectivement par des concentrations plasmatiques strictement inférieures ou supérieures aux normes fixées par le laboratoire de l'hôpital Saint-Antoine. Les normes des concentrations plasmatiques de folate, vitamine B12 et homocystéine étaient respectivement : $> 11 \text{ nmol/L}$ (ou $> 5 \text{ } \mu\text{g/L}$), de $156 \text{ à } 672 \text{ pmol/L}$, de $6 \text{ à } 19 \text{ } \mu\text{mol/L}$.

Le score de Maudsley nous permettait d'évaluer la résistance aux traitements de l'épisode en prenant en compte le nombre de traitements antidépresseurs essayés, l'existence d'une stratégie de potentialisation, et l'utilisation des ECT mais également la sévérité et la durée de l'épisode. C'est le plus récent score multidimensionnel, créé pour évaluer la résistance aux traitements

dans la dépression unipolaire. Le score est coté de 3 à 15, et séparé en 3 catégories de résistance : légère (3 à 6) modérée (7 à 10) et sévère (11 à 15) [50] (Annexe 1).

La CGI-S qui mesurait la sévérité de l'épisode, était cotée de 1 à 7 (Annexe 2), le stade 7 étant le plus grave. Le diagnostic CIM 10 permettait également d'apprécier la sévérité de l'épisode. Pour vérifier la validité du jugement sur compte rendu d'hospitalisation, 50 comptes rendus d'hospitalisation tirés au sort ont été comparés par 4 cliniciens et le coefficient intercotateur a été estimé : l'alpha de Cronbach était supérieur à 80%, assurant une bonne homogénéité des évaluations.

Les critères de jugement secondaires étaient la prévalence des anomalies du métabolisme monocarboné, l'existence d'une association statistiquement significative entre ces anomalies et la sévérité, la durée des symptômes et la résistance aux traitements.

4. Statistiques :

Les variables qualitatives étaient décrites par leur effectif et leur pourcentage, tandis que les variables quantitatives étaient décrites par leur moyenne et leur écart-type. Les dispersions des variables quantitatives étaient aussi étudiées à l'aide de boîtes à moustache. L'évaluation de l'existence de lien entre les différentes anomalies du cycle a été réalisée par un test de corrélation de Spearman.

La recherche d'association entre les anomalies du métabolisme monocarboné et le score CGI-S, le diagnostic CIM10, la durée de la maladie et le score Maudsley de résistance a été réalisée en analyse univariée par des tests de rapport de vraisemblance selon une loi du Chi-2 et en multivariée par un modèle de régression logistique.

Afin d'évaluer s'il existait un seuil pour chaque anomalie du métabolisme monocarboné qui permettrait de prédire un épisode dépressif plus sévère, plus long ou plus résistant, nous avons utilisé des courbes ROC.

Les variables que nous avons évaluées (CGI-S, diagnostic CIM10, score total de Maudsley et durée de l'épisode) ont chacune été regroupées en 2 catégories.

Pour la CGI-S : une catégorie non sévère : 1 à 5 et une catégorie sévère : 6 à 7.

Pour le diagnostic CIM 10 : la catégorie non sévère regroupe les épisodes de sévérité légère et modérée et la catégorie sévère regroupe les épisodes d'intensité sévère avec ou sans symptômes psychotiques.

Pour le score total de Maudsley : une catégorie non résistante : score total léger (3-6) et une catégorie résistante : score total modéré (7-10) et sévère (11-15).

Pour la durée de l'épisode : une catégorie moins de 12 mois et une catégorie plus de 12 mois.

Pour le tracé des courbes, nous avons fait varier les valeurs des seuils pour chaque dosage (par exemple pour le folate, nous faisons varier le seuil de 11 nmol/L) et pour chaque valeur seuil nous calculons le taux de vrais positifs et de faux positifs.

Pour toutes ces analyses, une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été conduites à l'aide du logiciel R version 3.6.1 et effectuées par le Laboratoire de Probabilités, Statistique et Modélisation (LPSM, UMR 8001) Sorbonne universités.

1. Description de la population :

Sur 628 patients tout diagnostic confondu, nous avons exclu 47 patients à cause de données manquantes dans le compte-rendu qui nous empêchait de remplir complètement le questionnaire notamment des patients transférés rapidement en clinique psychiatrique ou vers un service de MCO en raison de maladie somatique intercurrente, sortis contre avis médical, pour raison disciplinaire, ou venus pour une sismothérapie d'entretien. Finalement, 202 patients avaient reçu un diagnostic d'épisode dépressif unipolaire et ont été inclus. Ces résultats sont présentés dans le flow-chart (figure 4) et les caractéristiques de la population sont présentées Tableau II.

Figure 4 : Flow-chart de la population :

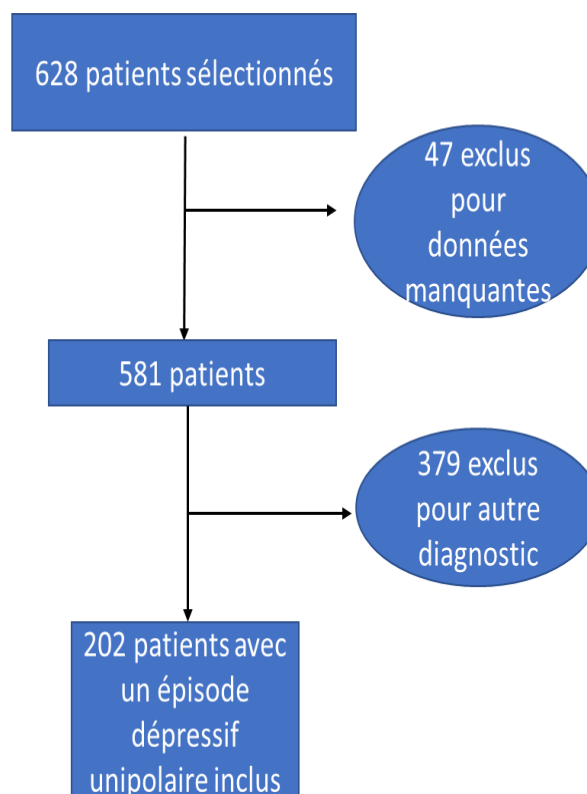


Tableau II : Caractéristiques descriptives de la population de cette étude épidémiologique :

Variables	Population d'étude (N=202)
Sexe, n (%)	
Femmes	132 (63.4)
Hommes	70 (34.7)
Age en années, moyenne (écart-type)	51.3 (17.8)
Diagnostic CIM10 : épisode dépressif, n (%)	
Léger	3 (1.5)
Modéré	81 (40.1)
Sévère sans symptômes psychotiques	95 (47)
Sévère avec symptômes psychotiques	23 (11.4)
Tabagisme¹, n (%)	
Actif	53 (49.1)
Sevré	16 (14.8)
Aucun	39 (36.1)
Alcool², n (%)	
-7	31 (26.1)
7	40 (33.6)
Non	48 (40.3)
HTA, n (%)	36 (17.8)
Diabète, n (%)	13 (6.4)
Maladie cardiovasculaire, n (%)	25 (12.4)
Maudsley 1 (Durée), n (%)	
<12 mois	141 (69.8)
13-24 mois	20 (9.9)
>24 mois	41 (20.3)
Maudsley 2 (Sévérité initiale), n (%)	
Légère	8 (4)
Modérée	98 (48.5)
Sévère avec symptômes psychotiques	18 (8.9)
Sévère sans symptômes psychotiques	78 (38.6)
Maudsley 3 (Echec d'un antidépresseur), n (%)	
1-2 essais	146 (72.3)
3-4 essais	25 (12.4)
5-6 essais	7 (3.5)
7-10 essais	2 (1)
Maudsley 4 (Stratégie de potentialisation), n (%)	
Non utilisé	119 (58.9)
Utilisé	83 (41.1)
Maudsley5 (Utilisation ECT), n (%)	
Non utilisé	173 (85.6)
Utilisé	29 (14.4)

Score Total Maudsley, n (%)	
Légère	97 (48)
Modérée	99 (49)
Forte	6 (3)
Présence comorbidité somatique, n (%)	42 (20.8)
Atrophie gastrique, n (%)	3 (1.5)
Pathologie rhumatologique, n (%)	14 (7)
Cancer, n (%)	8 (4)
Hypothyroïdie, n (%)	20 (10)
Insuffisance rénale, n (%)	4 (2)
Comorbidité addictive³, n (%)	16 (12.9)
Cannabis³, n (%)	8 (6.5)
Benzodiazépine³, n (%)	3 (2.4)
Cocaïne³, n (%)	3 (2.4)
MDMA³, n (%)	1 (0.8)
Opiacés³, n (%)	1 (0.8)
Traitement entrée, n (%)	136 (67.3)
Antidépresseurs, n (%)	127 (62.9)
Antiépileptiques, n (%)	23 (11.4)
Antipsychotiques, n (%)	48 (23.8)
Lithium, n (%)	2 (1)
Supplément vitamines, n (%)	4 (2)
CGI, n (%)	
1	1 (0.5)
2	0 (0)
3	2 (1)
4	6 (3)
5	40 (19.8)
6	43 (21.3)
7	110 (54.5)
TSH en mU/L, moyenne (écart-type)	1.6 (1.1)
Homocystéine en µmol/L, moyenne (écart-type)	13.5 (8.5)
B12 en pmol/L, moyenne (écart-type)	235.4 (121)
Folates en nmol/L, moyenne (écart-type)	20.5 (14.3)
Vitamines D en nmol/L, moyenne (écart-type)	48.6 (24.9)
HDL Cholesterol en g/L, moyenne (écart-type)	0.5 (0.2)
LDL Cholesterol en g/L, moyenne (écart-type)	1.2 (0.4)
Cholesterol total en g/L, moyenne (écart-type)	1.9 (0.4)
Triglycérides en g/L, moyenne (écart-type)	1.2 (0.7)

¹94 données manquantes

²83 données manquantes

³78 données manquantes

Les taux de folate et de vitamine B12 étaient corrélés négativement à l'homocystéinémie avec respectivement (Rho= -0.41 p<0,001, Rho= -0.22 p=0.007). Aucune corrélation n'était

retrouvée entre le taux de vitamine B12 et de folate. Il existait une corrélation positive entre l'âge et le taux de folate ($Rho= 0,24$ $p=0,001$) et entre l'âge et l'homocystéinémie ($Rho= 0,19$ $p=0,018$). On retrouvait significativement un taux de folate plus haut ($p=0,017$) et une homocystéinémie plus basse ($p=0,015$) chez les femmes. Les figures 5 et 6 illustrent ces différences entre sexe respectivement pour le dosage en folate et en homocystéine.

Figure 5 : Boxplot Folate VS Sexe :

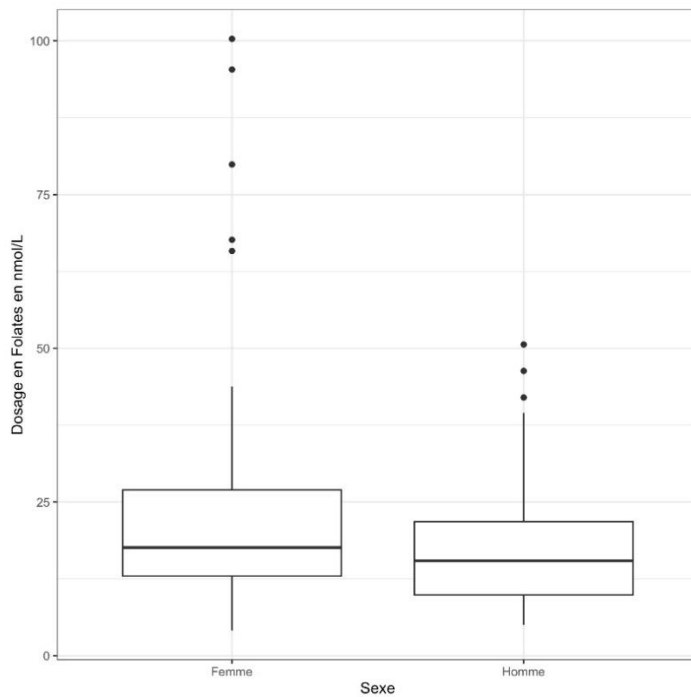
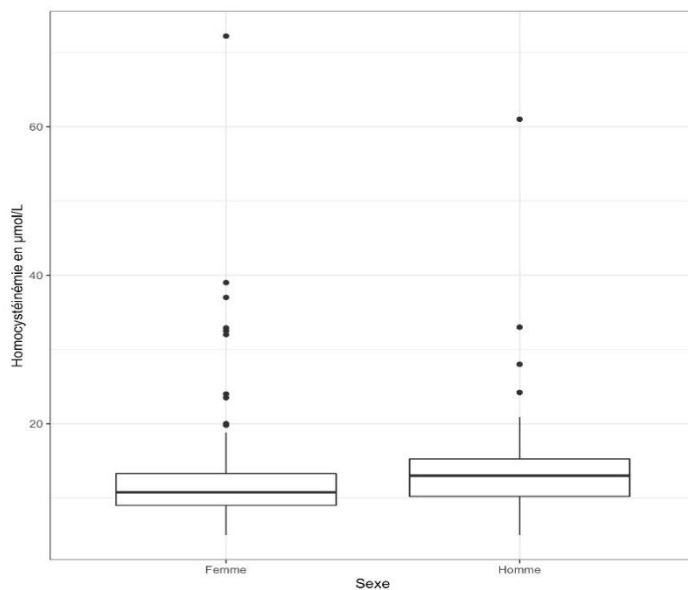


Figure 6 : Boxplot Homocystéinémie VS Sexe :



2. Prévalences des anomalies du métabolisme monocarboné dans l'échantillon :

Dans l'échantillon de 202 patients, 20,5% avaient un déficit en folate, 23,9% un déficit en vitamine B12 et 10,8% une hyperhomocystéinémie selon les seuils du laboratoire de l'hôpital Saint-Antoine (Tableau III). Selon les normes de l'OMS, on retrouvait une prévalence de 17,8%, de 20,2% et de 24,8% respectivement pour le déficit en folate, en vitamine B12 et l'hyperhomocystéinémie (Tableau IV).

Tableau III : Prévalences des anomalies du métabolisme monocarboné selon les normes du laboratoire de l'hôpital Saint-Antoine :

	n/N*	Prévalence (%)
Déficit en folate	38/185	20,5
Déficit en B12	45/188	23,9
Hyperhomocystéinémie	17/157	10,8

*N : nombre de patients pour lesquels les données sont disponibles ; n : nombre de patients concernés.

Tableau IV : Prévalences des anomalies du métabolisme monocarboné selon les normes OMS :

	n/N*	Prévalence (%)
Déficit en folate (<10nmol/L)	33/185	17,8
Déficit en B12 (<150pmol/L)	38/188	20,2
Hyperhomocystéinémie(>14µmol/L)	39/157	24,8

*N : nombre de patients pour lesquels les données sont disponibles ; n : nombre de patients concernés.

3. Anomalies du métabolisme monocarboné et sévérité, durée, résistance de l'épisode dépressif :

On retrouvait une association statistiquement significative entre déficit en folate et le score Maudsley de résistance ($p=0.02$) et après ajustement sur des variables (âge, sexe, alcool, tabagisme, addiction, diabète, HTA, maladie cardiovasculaire, prise de traitement antiépileptique) l'effet ne restait pas significatif ($p=0.63$). On ne retrouvait pas d'association significative entre les anomalies du métabolisme monocarboné et la durée de l'épisode ni la sévérité (Tableau V).

Tableau V : Mesure de l'association entre les anomalies du métabolisme monocarboné et la sévérité, la résistance, la durée de l'épisode :

Test de rapport de vraisemblance (p-values)	Score Maudsley total	Score CGI-S	Diagnostic CIM 10	Durée de l'épisode
Déficit en folates	5.18 (0.02) Béta = 0.85	0.008 (0.93)	1.06 (0.30)	0.22 (0.64)
Déficit en vitamine B12	3.65 (0.06)	0.66 (0.42)	0.19 (0.66)	0.09 (0.76)
Hyperhomocystéinémie	1.44 (0.22)	0.005 (0.94)	0.31 (0.58)	0.07 (0.79)
Avec variables confondantes : âge, sexe, alcool, tabagisme, addiction, diabète, HTA, maladie cardiovasculaire, prise de traitement antiépileptique				
Test de rapport de vraisemblance (p-values)	Score Maudsley total	Score CGI-S	Diagnostic CIM 10	Durée de l'épisode
Déficit en folates	0.23 (0.63)	0.69 (0.40)	0.02 (0.89)	2.70 (0.10)
Déficit en vitamine B12	1.17 (0.28)	1.44 (0.23)	2.53 (0.11)	3.26 (0.07)
Hyperhomocystéinémie	0.007 (0.93)	1.03 (0.31)	0.08 (0.77)	0.61 (0.43)

Cependant, on retrouvait une association statistiquement significative entre la durée de l'épisode et la présence d'une maladie cardiovasculaire ($p=0.04$) et également entre le score de Maudsley de résistance et l'existence d'une comorbidité addictive autre que l'alcool ($p=0.01$).

Il y avait 14,3% des patients avec un déficit en folate dans la catégorie de résistance légère, 26,3% dans la catégorie modérée et 16,7% dans la catégorie sévère (Tableau VI).

Tableau VI : Prévalences du déficit en folate en fonction du score de résistance :

Score Maudsley de résistance	Nb de patients avec un déficit en folate	Nb total de patients avec un dosage de folate	Prévalence (%)
Légère 3-6	12	84	14,3%
Modérée 7-10	25	95	26,3%
Sévère 11-15	1	6	16,7%

4. Seuils des anomalies du métabolisme monocarboné et sévérité, durée, résistance de l'épisode dépressif :

Les courbes ROC que l'on observe nous indiquent qu'il n'existe pas de valeur seuil des dosages des composants du métabolisme monocarboné qui permettrait de prédire un épisode dépressif plus sévère selon l'échelle CGI-S (Figures 7,8,9,10).

Figure 7 : Courbe ROC de la CGI-S VS seuils concentration plasmatique de folate :

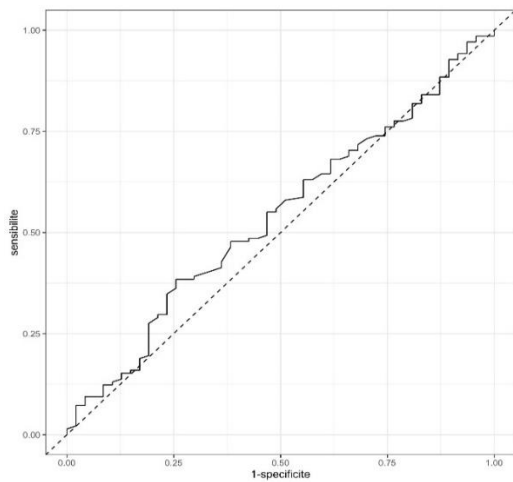


Figure 9 : Courbe ROC de la CGI-S VS seuils d'homocystéinémie :

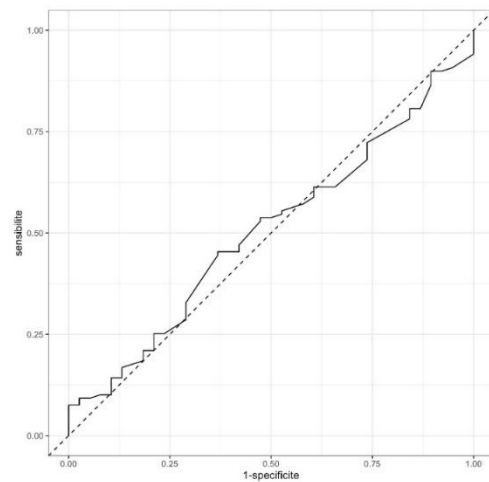


Figure 8 : Courbe ROC de la CGI-S VS seuils concentration plasmatique de vitamine B12 :

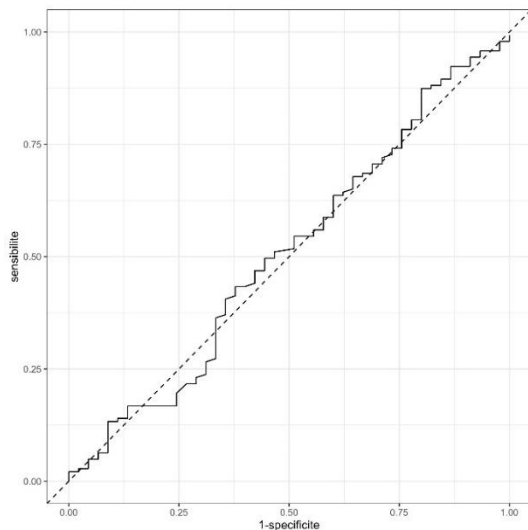
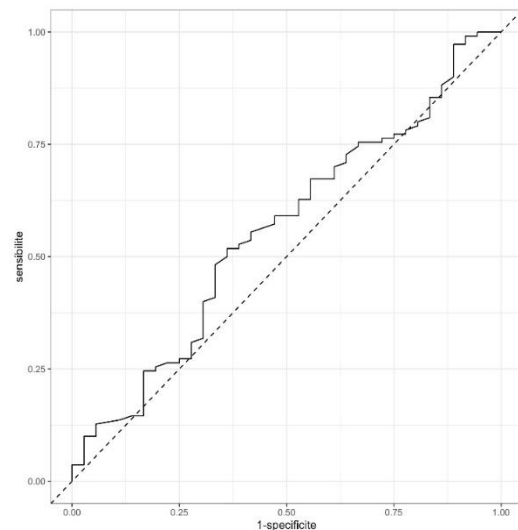


Figure 10 : Courbe ROC CGI-S VS seuils des 3 dosages (folate, vitamine B12, homocystéinémie) :



De même, en prenant les diagnostics CIM 10 comme indicateur de sévérité, les courbes ROC que l'on observe nous indiquent qu'il n'existe pas de valeur seuil des dosages des composants du métabolisme monocarboné qui permettrait de prédire un épisode dépressif plus sévère (Figures 11,12,13,14).

Figure 11 : Courbe ROC diagnostic CIM10 VS seuils concentration plasmatique de folate :

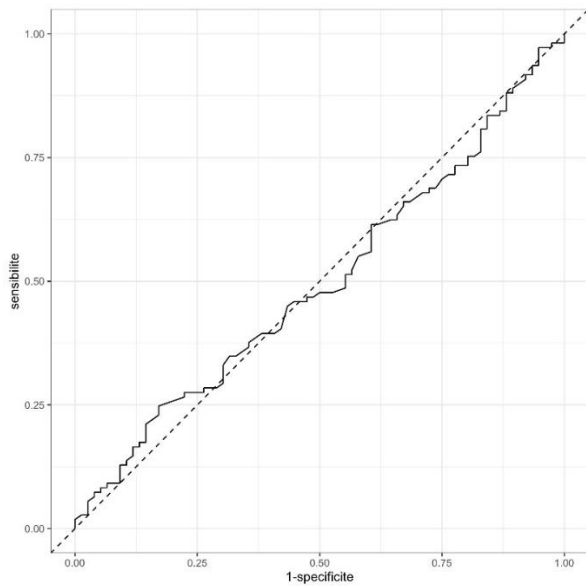


Figure 13 : Courbe ROC diagnostic CIM10 VS seuils d'homocystéinémie :

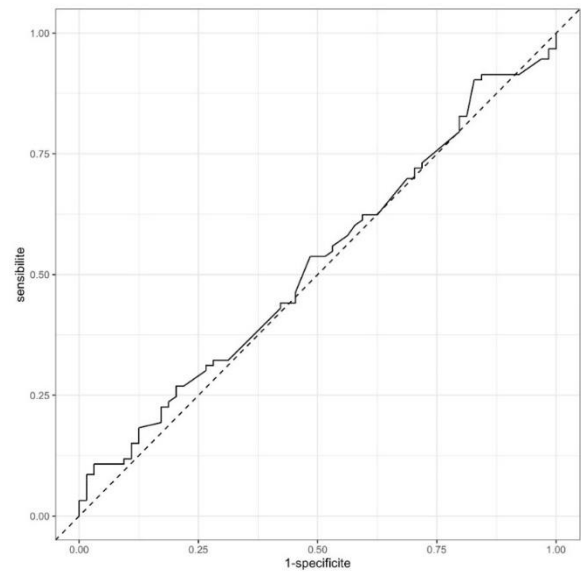


Figure 12 : Courbe ROC diagnostic CIM10 VS seuils concentration plasmatique de vitamine B12 :

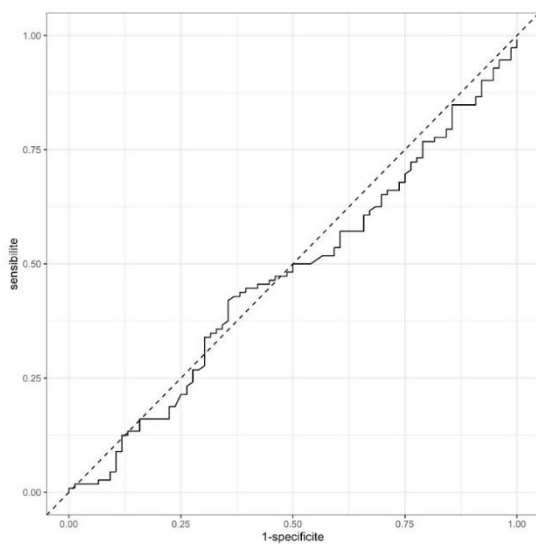
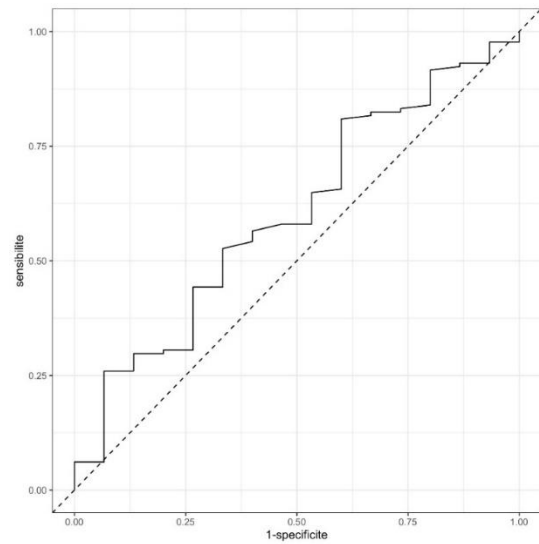


Figure 14 : Courbe ROC diagnostic CIM10 VS seuils des 3 dosages (folate, vitamine B12, homocystéinémie) :



Les courbes ROC que l'on observe nous indiquent qu'il n'existe pas non plus de valeur seuil des dosages des composants du métabolisme monocarboné qui permettrait de prédire un épisode dépressif plus long (Figures 15,16,17,18).

Figure 15 : Courbe ROC durée de l'épisode VS seuils concentration plasmatique de folate :

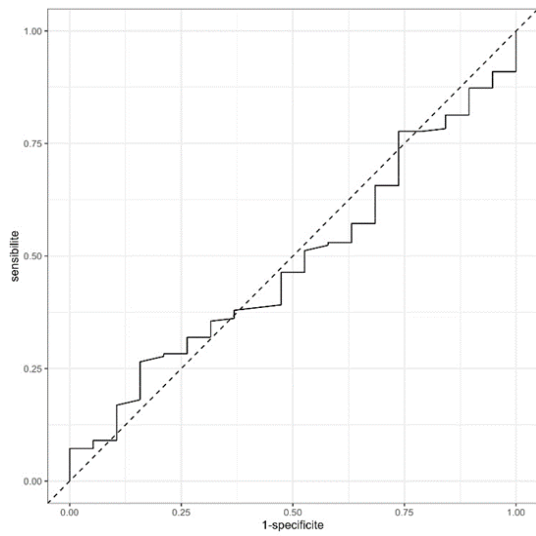


Figure 17 : Courbe ROC durée de l'épisode VS seuils d'homocystéinémie :

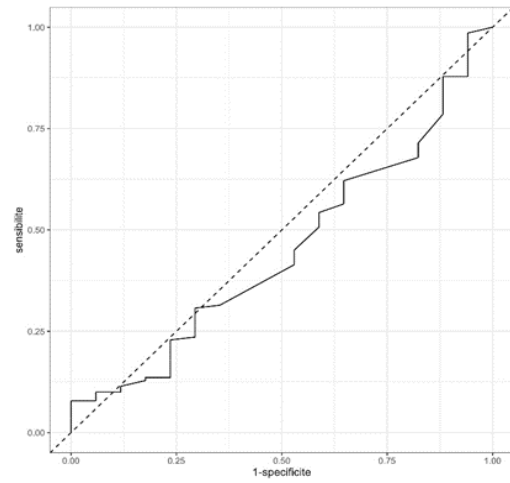


Figure 16 : Courbe ROC durée de l'épisode VS seuils concentration plasmatique de vitamine B12 :

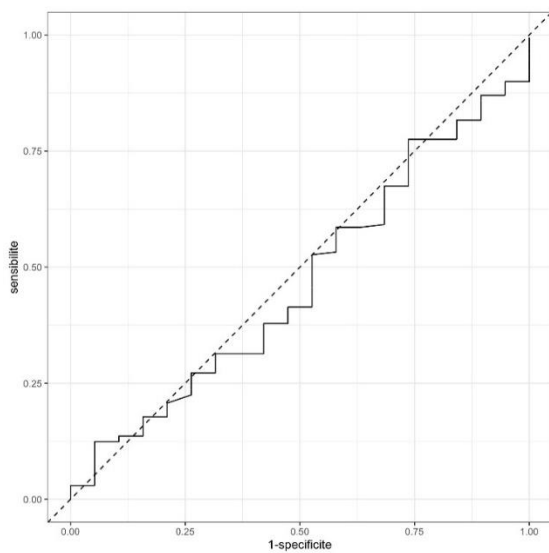
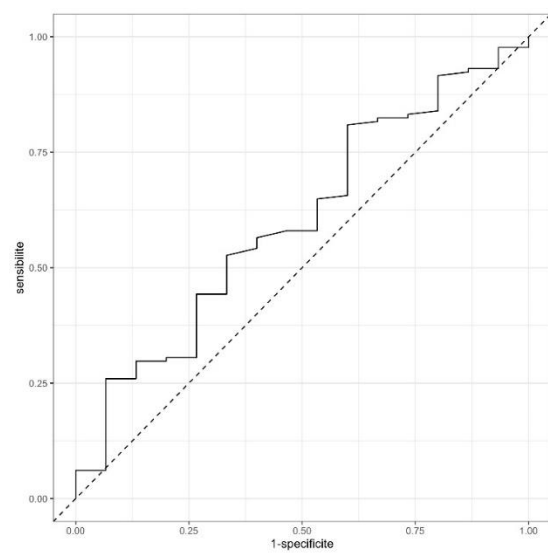


Figure 18 : Courbe ROC durée de l'épisode VS seuils des 3 dosages (folate, vitamine B12, homocystéinémie) :



Les courbes ROC que l'on observe nous indiquent qu'il n'existe pas davantage de valeur seuil des dosages des composants du métabolisme monocarboné qui permettrait de prédire un

épisode dépressif plus résistant selon le score de Maudsley de résistance (Figures 19,20,21, 22).

Figure 19 : Courbe ROC score total de Maudsley VS seuils concentration plasmatique de folate :

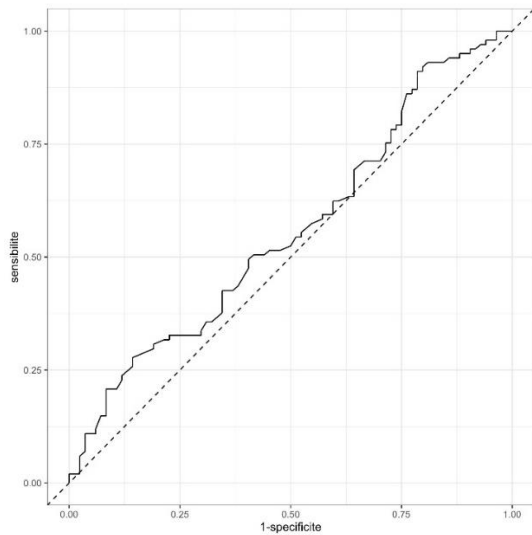


Figure 21 : Courbe ROC score total de Maudsley VS seuils d'homocystéinémie :

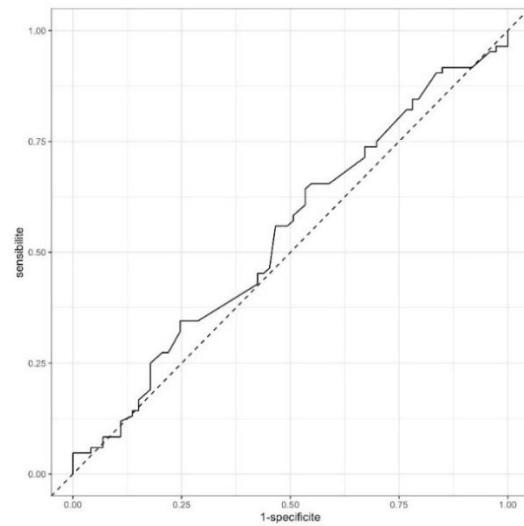


Figure 20 : Courbe ROC score total de Maudsley VS seuils concentration plasmatique de vitamine B12 :

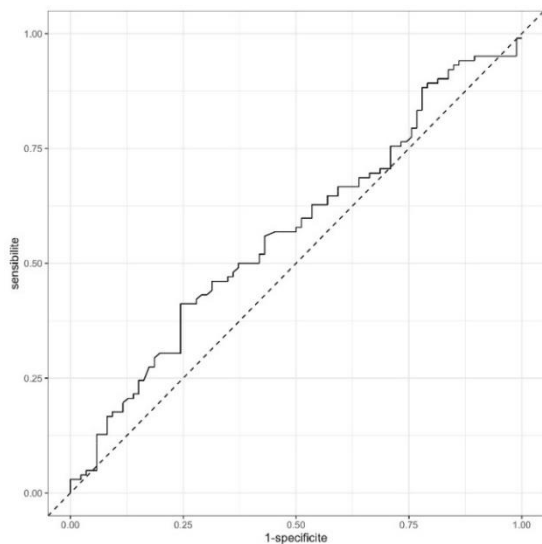
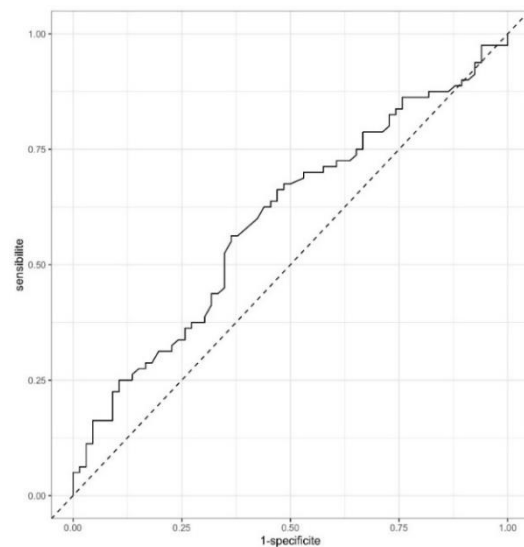


Figure 22 : Courbe ROC score total de Maudsley VS seuils des 3 dosages (folate, vitamine B12, homocystéinémie) :



Partie 3 : Discussion

Notre étude ne permettait pas de faire ressortir des seuils de significativité des facteurs du métabolisme monocarboné en termes de sévérité, de durée et de résistance thérapeutique pour l'épisode dépressif unipolaire malgré des prévalences retrouvées élevées de ces anomalies. Dans notre échantillon, on retrouvait une prévalence de 20,5% de patients avec un déficit en folate, de 23,9% avec un déficit en vitamine B12 et 10,8% avec une hyperhomocystéinémie selon les seuils du laboratoire de l'hôpital Saint-Antoine. En prenant les normes de l'OMS, les prévalences restaient élevées avec 17,8%, 20,2% et 24,8% respectivement pour le déficit en folate, en vitamine B12 et l'hyperhomocystéinémie. Une association statistiquement significative entre déficit en folate et le score Maudsley de résistance a été mise en évidence. On ne retrouvait pas d'association significative entre les anomalies du métabolisme monocarboné et la durée de l'épisode ni la sévérité.

Les études de prévalence retrouvent en moyenne que 15 à 38% des sujets déprimés ont un déficit en folate ce qui est comparable à nos résultats [7, 21, 22, 51]. Par rapport au folate, de faibles concentrations sériques de vitamine B12 sont observées moins fréquemment (12-14 %) chez les patients dépressifs [7]. Toutefois Carney et al évaluent à 25% le déficit en vitamine B12 chez des patients déprimés [52]. Dans une étude portant sur 100 admissions consécutives pour dépression sévère, de faibles concentrations sériques de folate et de vitamine B12 ont été constatées dans 24 % et 13 % des cas respectivement [32].

Dans notre échantillon, l'âge moyen des patients était de 51 ans, et les concentrations moyennes en folate, en vitamine B12 et en homocystéine étaient respectivement de 20,5 nmol/L, 235,4 pmol/L et 13,5 µmol/L. Une étude épidémiologique en population générale française saine, chez 291 adultes âgés entre 35 et 60 ans, retrouvait des concentrations moyennes de 16,4 nmol/L en folate, 360,3 pmol/L en vitamine B12 et 9,9µmol/L en homocystéine [53]. On

constate que dans notre échantillon la concentration plasmatique en folate et en homocystéine sont relativement hautes. Beaucoup de facteurs ont un impact sur les concentrations du métabolisme monocarboné, comme le polymorphisme génétique MTHFR, le style de vie, les habitudes alimentaires, et peuvent ainsi expliquer de telles variations entre échantillons [54].

Dans notre étude, les taux de folate et de vitamine B12 étaient corrélés négativement à l'homocystéinémie, il existait une corrélation positive entre l'âge et l'homocystéinémie et on retrouvait significativement un taux de folate plus haut et une homocystéinémie plus basse chez les femmes, ce qui est comparable avec les données de la littérature [11]. En revanche, étonnamment, il existait une corrélation positive entre l'âge et le taux de folate, alors que la plupart des études montrent le contraire [55] à part Abou-Saleh et al qui retrouvaient également une corrélation positive entre l'âge et la concentration plasmatique de folate dans le groupe de patients déprimés [56].

La grande majorité des études épidémiologiques retrouvent de fortes prévalences des anomalies du métabolisme monocarboné par rapport à la population contrôle mais l'évaluation de la prévalence de ces anomalies rencontre de nombreuses limites communes à notre étude. Premièrement, le taux plasmatique de folate ne serait pas le meilleur reflet du statut en folate. Il serait sensible aux variations des apports quotidiens alimentaires contrairement à la concentration intra-érythrocytaire [8]. Or, la plupart des études comme la nôtre ne précisent pas les apports alimentaires des patients. De plus, une étude récente a révélé que sur 33 jeunes individus suivis pour dépression résistante, 12 avaient des taux de 5-MTHF dans le LCR déficients malgré des taux de folate sériques adéquats [57]. Leur taux de folate sanguin n'était pas représentatif de leur statut intracérébral. Ainsi, certains individus peuvent avoir un déficit cérébral en folate sans déficit périphérique. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'association entre une carence centrale en acide folique et le trouble dépressif. Cependant Ramaekers et al mettent déjà en évidence l'implication d'auto-anticorps du

récepteur $FR\alpha$ de la barrière hémato-encéphalique. Les auto-anticorps inhiberaient le transport du 5-MTHF vers le cerveau. Sur 16 patients souffrant de dépression résistante, la présence d'auto-anticorps bloquant le récepteur $FR\alpha$ était retrouvée dans 56% des cas [15]. Malgré cela aucun consensus clair n'a encore été atteint sur la façon de mesurer les perturbations du métabolisme monocarboné dans la dépression et la plupart des études utilisent le taux sérique en folate [5, 58].

Une autre limite des études sur le métabolisme monocarboné est l'absence de seuil consensuel pour définir un déficit des composants du métabolisme monocarboné malgré des valeurs OMS recommandées depuis 2005 [5, 55, 58, 59]. Par conséquent, les différents laboratoires utilisent des plages de référence différentes, qui peuvent changer au fil du temps [5] et cela complique grandement la comparaison entre les études.

A notre connaissance, notre étude est la première qui recherche l'existence d'un seuil plus adapté pour le trouble dépressif. Nous avons utilisé les courbes ROC qui semblent être des outils adaptés à ce type de mesure. En évaluant la sévérité, la durée et la résistance thérapeutique de l'épisode dépressif, nous n'avons pas trouvé de seuil pour aucun des 3 composants du métabolisme monocarboné. Face à ce résultat négatif, nous pouvons nous demander premièrement si l'évaluation a été bien menée avec des échelles adaptées et secondairement si les variables évaluées étaient pertinentes.

L'évaluation s'appuyait sur l'analyse a posteriori des comptes rendus des patients qui pouvaient être plus ou moins informatifs. L'analyse était réalisée par un seul évaluateur, ce qui à la fois permettait une certaine reproductibilité mais pouvait également donner des biais d'évaluation malgré un alpha de Cronbach qui était supérieur à 80%. La sévérité était évaluée par le diagnostic CIM10 [60] posé lors de l'hospitalisation et l'échelle CGI-S [61]. L'évaluation reposait sur le nombre et l'intensité des symptômes et le degré de l'altération du fonctionnement du patient dans les activités sociales, professionnelles résultant de l'épisode dépressif. L'échelle

CGI-S est utilisée pour évaluer la sévérité d'une pathologie et n'a pas été développée spécifiquement pour la pathologie dépressive [62]. Un outil psychométrique plus précis type MADRS ou HDRS aurait été peut-être plus discriminant. Les quelques études relativement anciennes [31–33, 56] qui ont trouvé une corrélation entre un déficit en folate et la sévérité de la dépression ont utilisé l'échelle Hamilton Depression Rating Scale 17 items [63] à part Reynolds et al [32] qui ont utilisé l'auto-échelle de Beck Depression Inventory [64]. Par exemple, Abou-saleh et al constataient une corrélation négative significative entre la concentration plasmatique de folate et la HDRS ($r = -0,32$; $P < 0,01$) [56]. Une étude qui avait pris comme échelle la HDRS et la BDI ne retrouvait pas de corrélation entre la sévérité de la dépression et le taux de folate [34]. Aucune étude ne retrouvait de corrélation entre le taux de vitamine B12 ni l'homocystéinémie et la sévérité de l'épisode dépressif [33, 65, 66]. A ce jour, il n'existe qu'une étude, ancienne et de faible puissance, qui a exploré la relation entre le taux de folate, de vitamine B12 et la durée de l'épisode. La durée de l'épisode dépressif avait été évaluée lors d'entretiens médicaux auprès de 44 patients suivis en ambulatoire et non sur analyse a posteriori des comptes rendus d'hospitalisation. Elle retrouvait une corrélation significativement négative avec la durée de l'épisode et le taux de folate et non avec le taux de vitamine B12 [34]. Concernant l'évaluation de la résistance aux traitements de l'épisode, il n'existe à notre connaissance aucune étude qui utilise un score multidimensionnel comme le score de Maudsley. La plupart des études qui explorent le lien entre les composants du métabolisme monocarboné et la résistance de l'épisode sont des essais thérapeutiques qui évaluent plus exactement la corrélation entre le taux des composants du métabolisme monocarboné et la réponse aux traitements antidépresseurs à l'aide de l'échelle HDRS [33, 35, 37].

Dans cette étude nous trouvons toutefois une association significative entre déficit en folate et le score Maudsley de résistance. Un déficit en folate était significativement associé à une plus

grande résistance de l'épisode. On constate que la prévalence du déficit en folate est 2 fois plus élevée dans la catégorie de résistance modérée que légère. La prévalence du groupe de résistance sévère est difficilement interprétable compte tenu du très faible nombre de patients et du très faible nombre d'événement. On peut probablement penser que la prévalence y serait aussi élevée, voire plus importante que dans le groupe de résistance modérée si l'effectif était comparable.

Cependant, l'association entre le déficit en folate et le score Maudsley de résistance ne perdurait pas après ajustement sur des variables pertinentes. Une des forces de notre étude est le fait d'avoir pris en compte un grand nombre de variables confondantes. Le manque de prise en compte de facteurs confondants qui peuvent avoir un impact sur le dosage des composants du cycle monocarboné est souligné par de nombreuses études [23, 26]. Nous avons d'ailleurs trouvé une association entre la résistance de l'épisode et la présence d'une comorbidité addictive autre que l'alcool. Ce résultat semble concordant avec les données de la littérature. Plusieurs études identifient l'existence de comorbidité addictive comme un facteur de risque de résistance aux traitements [67, 68].

Aucune association n'a été mise en évidence entre les anomalies du métabolisme monocarboné et la durée de l'épisode ni la sévérité. Cela peut s'expliquer par une puissance statistique insuffisante et par le fait que notre population est assez homogène. Il ne s'agit que de patients hospitalisés avec très peu de patients qui avaient des formes légères de dépression. On peut supposer qu'un lien apparaisse avec un nombre plus important de patients avec des formes légères dans notre échantillon.

Nous pouvons également discuter au vu de nos résultats la pertinence des variables étudiées. En s'appuyant sur la littérature, l'état cognitif des patients semble être une variable intéressante. Depuis plusieurs années, le métabolisme monocarboné est associé au processus neurodégénératif [18, 69]. Une vaste étude prospective mettait notamment en évidence que chez

les personnes ayant un taux d'homocystéine plasmatique supérieur à 14 $\mu\text{mol/L}$, leur risque de développer une maladie d'Alzheimer avait presque doublé [70]. Une méta-analyse résumant les données d'études de treize pays européens et du nord de l'Amérique a montré que de faibles taux sériques de folate étaient associés à des altérations générales et spécifiques des fonctions cognitives comme l'attention, la mémoire épisodique et visuospatiale ou le raisonnement abstrait chez les individus âgés de ≥ 60 ans (OR : 1,66, 95 % IC : 1,40-1,96) [71]. Nous savons depuis plusieurs années qu'une forte intrication existe entre les troubles dépressifs et les troubles cognitifs. Les personnes atteintes de troubles neurodégénératifs sont très exposées au risque de dépression et inversement. Dans la maladie d'Alzheimer, la fréquence de la dépression est d'environ 50 % [10]. L'évaluation du statut cognitif des patients déprimés pourrait être une piste mais cela aurait nécessité une étude de type prospective. On peut aussi penser que les anomalies du cycle monocarboné aient un effet de médiation dans les troubles cognitifs de la dépression.

Les résultats de notre étude à savoir les prévalences élevées des anomalies du métabolisme monocarboné et l'effet trouvé d'un déficit en folate sur la résistance de l'épisode dépressif confirment l'intérêt grandissant de la communauté scientifique pour « la psychiatrie nutritionnelle » [72]. Les anomalies du métabolisme monocarboné sont des facteurs modifiables et donnent ainsi des perspectives thérapeutiques. Cependant, les études thérapeutiques sont très hétérogènes et possèdent des limites. Elles utilisent différentes formes thérapeutiques (acide folique, acide folinique, L-méthylfolate, SAMe), différents dosages et différentes durées de traitements. L'hétérogénéité des échantillons et la prise en compte arbitraire des facteurs confondants ont également été soulignées [38, 55]. Cela entraîne une absence de consensus international et de recommandations claires pour la pratique clinique. La méta-analyse la plus récente a essayé de faire ressortir des recommandations. Elle préconise l'utilisation de < 5 mg/j d'acide folique ou 15 mg/j de L-méthylfolate en addition à un traitement

antidépresseur de type ISRS [40]. Une autre méta-analyse de 27 essais randomisés estimait qu'une dose journalière égale à 0,8 mg d'acide folique était suffisante pour atteindre la réduction maximale du taux d'homocystéine et que l'addition de vitamine B12 maximisait encore cette réduction [73]. Cependant il est nécessaire de définir une population cible, éligible à une supplémentation en folate (par exemple en prenant en compte le statut MTHFR, la consommation d'alcool, la présence d'un traitement inhibiteur de la DHFR) et des symptômes cibles comme des troubles cognitifs associés et des formes de dépression cibles comme les formes résistantes. Par exemple nous savons que la forme L-méthylfolate est la forme la plus biodisponible car elle traverse la barrière hémato-encéphalique [55] et elle n'est pas soumise au polymorphisme MTHFR. Des recommandations claires sont aussi nécessaires car même si ce sont des agents nutraceutiques qui sont le plus souvent bien tolérés, cela demeure une prescription. La prescription de folate et ses dérivés ne serait pas sans risque ou sans graves problèmes de sécurité lorsqu'ils sont utilisés à fortes doses, sur de longues périodes et/ou en combinaison avec certains médicaments. Le folate joue un rôle complexe dans la cancérogenèse et certains auteurs suggèrent qu'un taux élevé de folate peut favoriser la croissance de certains cancers notamment le cancer de la prostate [41, 74]. Un autre élément important à prendre en compte est que la supplémentation en acide folique peut réduire l'efficacité de certains médicaments psychotropes [75].

Actuellement, la stratégie demeure mal définie mais notre étude pose toutefois la question d'un dosage de routine de ces marqueurs dans les services de psychiatrie, voire préférentiellement auprès de patients présentant un épisode dépressif résistant.

Conclusion

Cette étude épidémiologique, rétrospective, monocentrique, met en évidence des prévalences particulièrement élevées des anomalies du métabolisme monocarboné chez des patients présentant un épisode dépressif unipolaire. Elle montre qu'un déficit en folate est associé significativement à une plus grande résistance de l'épisode dépressif selon le score Maudsley de résistance. Cependant nous ne trouvons pas de seuils plus adaptés pour le trouble dépressif en termes de sévérité, de durée et de résistance de l'épisode ainsi qu'aucun impact des anomalies du métabolisme monocarboné sur la sévérité et la durée de l'épisode.

La poursuite des investigations avec des études de plus grande puissance, prospectives, mesurant plutôt le statut folique cérébral, est nécessaire afin de mieux caractériser ce lien entre le taux de folate et la résistance de l'épisode dépressif.

Néanmoins, notre étude suggère que les taux de folate devraient être pris en compte dans l'évaluation des patients déprimés qui ne répondent pas aux traitements antidépresseurs.

La supplémentation en folate semble être une perspective thérapeutique pour les épisodes dépressifs résistants mais de futures études devront chercher à mieux définir les patients concernés ainsi que les formes thérapeutiques adaptées à chaque patient.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2018; 392: 1789–1858.
- [2] Léon C, Chan Chee C, du Roscoät E ; La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du Baromètre santé 2017. *Bull Epidémiol Hebd.* 2018;(32-33):637-44., http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018_32-33_1.html (accessed 19 February 2020).
- [3] Schefft C, Kilarski LL, Bschor T, et al. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 1090–1109.
- [4] Trincado J, Caneo C. Is augmentation with folate effective for major depressive disorder? *Medwave* 2018; 18: e7156.
- [5] Frankenburg FR. The role of one-carbon metabolism in schizophrenia and depression. *Harv Rev Psychiatry* 2007; 15: 146–160.
- [6] Molero-Luis M, Serrano M, O’Callaghan MM, et al. Clinical, etiological and therapeutic aspects of cerebral folate deficiency. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 793–802.
- [7] Alpert JE, Fava M. Nutrition and Depression: The Role of Folate. *Nutr Rev* 2009; 55: 145–149.
- [8] Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1103–1112.
- [9] Mouchabac S. Homocystéine, hyperhomocystéinémie et dépression. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* 2008 ; 32 : 9-18.
- [10] Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2005; 19: 59–65.
- [11] Refsum H, Smith AD, Ueland PM, et al. Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion. *Clin Chem* 2004; 50: 3–32.
- [12] Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, et al. Homocysteine and depression in later life. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1286–1294.
- [13] Baek JH, Bernstein EE, Nierenberg AA. One-carbon metabolism and bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; 47: 1013–1018.
- [14] Streiff RR. Folate deficiency and oral contraceptives. *JAMA* 1970; 214: 105–108.

- [15] Ramaekers VT, Sequeira JM, Quadros EV. The basis for folinic acid treatment in neuro-psychiatric disorders. *Biochimie* 2016; 126: 79–90.
- [16] Folstein M, Liu T, Peter I, et al. The homocysteine hypothesis of depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 861–867.
- [17] Stanger O, Fowler B, Piertz K, et al. Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 1393–1412.
- [18] Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, et al. Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement1. *J Alzheimers Dis* 2018; 62: 561–570.
- [19] Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression. *Fundam Clin Pharmacol* 2015; 29: 522–528.
- [20] Carney MW. Serum folate values in 423 psychiatric patients. *BMJ* 1967; 4: 512–516.
- [21] Lerner V, Kanevsky M, Dwolatzky T, et al. Vitamin B12 and folate serum levels in newly admitted psychiatric patients. *Clin Nutr* 2006; 25: 60–67.
- [22] Morris DW, Trivedi MH, Rush AJ. Folate and unipolar depression. *J Altern Complement Med N Y N* 2008; 14: 277–285.
- [23] Gilbody S, Lightfoot T, Sheldon T. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61: 631–637.
- [24] Penninx BWJH. Vitamin B12 Deficiency and Depression in Physically Disabled Older Women: Epidemiologic Evidence From the Women’s Health and Aging Study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 715–721.
- [25] Kim J-M, Stewart R, Kim S-W, et al. Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2008; 192: 268–274.
- [26] Petridou ET, Kousoulis AA, Michelakos T, et al. Folate and B12 serum levels in association with depression in the aged: a systematic review and meta-analysis. *Aging Ment Health* 2016; 20: 965–973.
- [27] Bender A, Hagan KE, Kingston N. The association of folate and depression: A meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2017; 95: 9–18.
- [28] Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1–13.
- [29] Lewis SJ, Lawlor DA, Davey Smith G, et al. The thermolabile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women’s Heart and Health Study and a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2006; 11: 352–360.

- [30] Gaysina D, Cohen S, Craddock N, et al. No association with the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and major depressive disorder: results of the depression case control (DeCC) study and a meta-analysis. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet* 2008; 147B: 699–706.
- [31] Ghadirian AM, Ananth J, Engelsmann F. Folic acid deficiency and depression. *Psychosomatics* 1980; 21: 926–929.
- [32] Reynolds EH, Preece JM, Bailey J, et al. Folate deficiency in depressive illness. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1970; 117: 287–292.
- [33] Fava M, Borus JS, Alpert JE, et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 426–428.
- [34] Levitt AJ, Joffe RT. Folate, B12, and life course of depressive illness. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 867–872.
- [35] Alpert M, Silva RR, Pouget ER. Prediction of treatment response in geriatric depression from baseline folate level: interaction with an SSRI or a tricyclic antidepressant. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 309–313.
- [36] Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, et al. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1090–1095.
- [37] Papakostas GI, Petersen T, Lebowitz BD, et al. The relationship between serum folate, vitamin B12, and homocysteine levels in major depressive disorder and the timing of improvement with fluoxetine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 523–528.
- [38] Almeida OP, Ford AH, Flicker L. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int Psychogeriatr* 2015; 27: 727–737.
- [39] Taylor MJ, Carney SM, Goodwin GM, et al. Folate for Depressive Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2004; 18: 251–256.
- [40] Roberts E, Carter B, Young AH. Caveat emptor: Folate in unipolar depressive illness, a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2018; 32: 377–384.
- [41] Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, et al. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 575–587.
- [42] Leichtenstern O. Progressive perniciöse anämie bei tabeskranken. *Dtsch Med Wochenschr* 1884; 849–850.
- [43] Ahrens R. Neurologic aspects of primary anaemia. *Arch Neurol Psychiatry* 1932; 92–109.
- [44] Woltmann H. The nervous symptoms in pernicious anaemia : an analysis of 150 cases. *Am J Med Sci* 1919; 400–09.

- [45] Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5: 949–960.
- [46] Organisation Mondiale de la Santé. Nutritional Anaemias. Genève, 1968.
- [47] Organisation Mondiale de la Santé. Concentrations sériques et érythrocytaires de folates permettant d'évaluer le statut en folates dans les populations. Système d'informations nutritionnelles sur les vitamines et minéraux. Genève, 2012.
- [48] de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008; 29: S238-244.
- [49] Carney MWP, Chary TKN, Laundry M, et al. Red cell folate concentrations in psychiatric patients. *J Affect Disord* 1990; 19: 207–213.
- [50] Fekadu A, Donocik J, Cleare A. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry*; 18. Epub ahead of print 1 December 2018. DOI: 10.1186/s12888-018-1679-x.
- [51] Lazarou C, Kapsou M. The role of folic acid in prevention and treatment of depression: An overview of existing evidence and implications for practice. *Complement Ther Clin Pract* 2010; 16: 161–166.
- [52] Carney MWP, Sheffield BF. Serum folic acid and B12 in 272 psychiatric in-patients. *Psychol Med* 1978; 8: 139.
- [53] Chango A, Potier De Courcy G, Boisson F, et al. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase common mutations, folate status and plasma homocysteine in healthy French adults of the Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort. *Br J Nutr* 2000; 84: 891–896.
- [54] de Batlle J, Matejcic M, Chajes V, et al. Determinants of folate and vitamin B12 plasma levels in the French E3N-EPIC cohort. *Eur J Nutr* 2018; 57: 751–760.
- [55] Reynolds EH. The neurology of folic acid deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014; 120: 927–943.
- [56] Abou-Saleh MT, Coppen A. Serum and red blood cell folate in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 78–82.
- [57] Pan LA, Martin P, Zimmer T, et al. Neurometabolic Disorders: Potentially Treatable Abnormalities in Patients With Treatment-Refractory Depression and Suicidal Behavior. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 42–50.
- [58] McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the Magnitude of Folate and Vitamin B₁₂ Deficiencies Worldwide. *Food Nutr Bull* 2008; 29: S38–S51.
- [59] Hutto BR. Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Compr Psychiatry* 1997; 38: 305–314.
- [60] Organisation mondiale de la santé. Classification internationale des maladies CIM-10, Chapitre V : Troubles mentaux et du comportement. Genève, 1992.

- [61] Guy W. Clinical global impression. In: *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology-Revised*. 1976, pp. 218–222.
- [62] Haute Autorité de la Santé. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Recommandation de bonne pratique. HAS 2017.
- [63] Hamilton M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
- [64] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–571.
- [65] Beydoun MA, Shroff MR, Beydoun HA, et al. Serum folate, vitamin B-12, and homocysteine and their association with depressive symptoms among U.S. adults. *Psychosom Med* 2010; 72: 862–873.
- [66] Elstgeest LEM, Brouwer IA, Penninx BWH, et al. Vitamin B12, homocysteine and depressive symptoms: a longitudinal study among older adults. *Eur J Clin Nutr* 2017; 71: 468–475.
- [67] Davis LL, Wisniewski SR, Howland RH, et al. Does comorbid substance use disorder impair recovery from major depression with SSRI treatment? An analysis of the STAR*D level one treatment outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2010; 107: 161–170.
- [68] Cepeda MS, Reys J, Ryan P. Finding factors that predict treatment-resistant depression: Results of a cohort study. *Depress Anxiety* 2018; 35: 668–673.
- [69] Araújo JR, Martel F, Borges N, et al. Foliates and aging: Role in mild cognitive impairment, dementia and depression. *Ageing Res Rev* 2015; 22: 9–19.
- [70] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476–483.
- [71] Michelakos T, Kousoulis AA, Katsiardanis K, et al. Serum folate and B12 levels in association with cognitive impairment among seniors: results from the VELESTINO study in Greece and meta-analysis. *J Aging Health* 2013; 25: 589–616.
- [72] Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 271–274.
- [73] Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 806–812.
- [74] Ulrich CM, Potter JD. Folate and cancer--timing is everything. *JAMA* 2007; 297: 2408–2409.
- [75] Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 × 2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 31–39.

Annexe 1

Score Maudsley de résistance :

<i>Paramètres/dimension</i>	<i>Spécification</i>	<i>Score</i>
<i>Durée de la maladie</i>	<i>Aigu < 12 mois</i>	1
	<i>Subaigu (13-24 mois)</i>	2
	<i>Chronique > 24 mois</i>	3
<i>Sévérité initiale</i>	<i>Subsyndromique</i>	1
	<i>Légère</i>	2
	<i>Modérée</i>	3
	<i>Sévère sans symptômes psychotiques</i>	4
	<i>Sévère avec symptômes psychotiques</i>	5
<i>Echec d'un antidépresseur</i>	<i>Niveau 1 : 1-2 essais</i>	1
	<i>Niveau 2 : 3-4 essais</i>	2
	<i>Niveau 3 : 5-6 essais</i>	3
	<i>Niveau 4 : 7-10 essais</i>	4
	<i>Niveau 5 : > 10 essais</i>	5
<i>Potentialisation</i>	<i>Non utilisée</i>	0
	<i>Utilisée</i>	1
<i>Electroconvulsivothérapie</i>	<i>Non utilisée</i>	0
	<i>Utilisée</i>	1
<i>Total</i>		/15

Severity score categories of the MSM	Severity range	3-15
	Mild	3-6
	Moderate	7-10
	Severe	11-15

Annexe 2

Score d'impression clinique globale de sévérité (CGI-S) :

- 1 Normal, pas du tout malade
- 2 A la limite
- 3 Légèrement malade
- 4 Modérément malade
- 5 Manifestement malade
- 6 Gravement malade
- 7 Parmi les patients les plus malades

Le métabolisme monocarboné : un facteur de médiation du trouble dépressif ?

Résumé :

Introduction : Le trouble dépressif est une pathologie fréquente, hétérogène associée à un risque élevé de suicide. Depuis plusieurs années, le métabolisme monocarboné est particulièrement étudié et semble être un facteur de médiation de ce trouble hétérogène.

A travers cette étude nous souhaitons étudier les liens entre les facteurs du métabolisme monocarboné (vitamine B9, B12, homocystéine) et la dépression unipolaire en termes de sévérité, de durée des symptômes, de résistance thérapeutique afin de déterminer d'un point de vue clinique des seuils de significativité de ces facteurs dans la pratique de la psychiatrie.

Matériel et méthodes : Une étude épidémiologique, observationnelle et rétrospective a été réalisée dans un service de psychiatrie adulte à Paris. Les critères de sélection étaient tout patient ayant été hospitalisé entre 2016 et 2018, ayant eu un dosage plasmatique de folate, de vitamine B12, d'homocystéine à l'admission et le critère d'inclusion était d'avoir un diagnostic d'épisode dépressif unipolaire. Les comptes rendus des patients sélectionnés ont été analysés afin d'évaluer les scores de Maudsley, d'impression clinique globale de sévérité et l'existence de variables confondantes.

Résultats : 202 patients ont été inclus. Notre étude ne permettait pas de faire ressortir des seuils de significativité des facteurs du métabolisme monocarboné en termes de sévérité, de durée et de résistance thérapeutique pour l'épisode dépressif unipolaire malgré des prévalences élevées de ces anomalies. On retrouvait une prévalence de 20,5% de déficit en folate, de 23,9% de déficit en vitamine B12 et 10,8% d'hyperhomocystéinémie. On retrouvait une association statistiquement significative entre déficit en folate et le score Maudsley de résistance ($p=0.02$).

Conclusion : La poursuite des investigations avec des études de plus grande puissance est nécessaire afin de mieux caractériser ce lien entre le taux de folate et la résistance de l'épisode dépressif. Notre étude pose toutefois la question d'un dosage de routine de ces marqueurs dans les services de psychiatrie.

Mots clés : Métabolisme monocarboné, homocystéine, folate, trouble dépressif, résistance

One-carbon metabolism : a mediating factor in depressive disorder ?

Abstract :

Background : Depressive disorder is a frequent, heterogeneous disorder associated with a high risk of suicide. For several years, one-carbon metabolism has been particularly studied and seems to be a mediating factor in this heterogeneous disorder.

Through this study we wish to study the links between the factors of one-carbon metabolism (vitamin B9, B12, homocysteine) and unipolar depression in terms of severity, duration of symptoms, therapeutic resistance in order to determine from a clinical point of view the thresholds of significance of these factors in the practice of psychiatry.

Methods : An epidemiological, observational and retrospective study was carried out in an adult psychiatric ward in Paris. The selection criteria were any patient who had been hospitalized between 2016 and 2018, had a plasma folate, vitamin B12, homocysteine assay on admission and the inclusion criterion was to have a diagnosis of unipolar depressive episode. Reports from selected patients were extracted and analyzed by a clinician to assess Maudsley's score, clinical global impression score of severity, and the existence of confounding variables.

Results : 202 patients were included. Our study did not allow us to highlight significance thresholds of one-carbon metabolism factors in terms of severity, duration and therapeutic resistance for the unipolar depressive episode despite the high prevalence of these abnormalities. There was a prevalence of 20.5% folate deficiency, 23.9% vitamin B12 deficiency and 10.8% hyperhomocysteinemia. There was a statistically significant association between folate deficiency and the Maudsley resistance score ($p=0.02$).

Conclusion : Further investigation with more powerful studies is necessary to better characterize this link between folate levels and resistance of the depressive episode. However, our study raises the question of routine dosing of these markers in psychiatric wards.

Keywords : One-carbon metabolism, homocysteine, folate, depressive disorder, resistance

Université Paris
Faculté de Médecine Paris
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06