

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 27 novembre 2015 à POITIERS
par Mademoiselle CHAUMONT Fanny
née le 11 août 1989

**Relation entre trouble affectif saisonnier et
insuffisance en vitamine D**

Etude comparative sur la prise de vitamine D entre la Suède et la France, pendant l'hiver

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine, Praticien Hospitalier-Maître de Conférences

Membres : Madame BARRIER Laurence, Maître de Conférences
Madame BELLOUCIF Amel, Responsable Affaires Réglementaires

Directeur de thèse : Madame GRIGNON Claire, Assistant Hospitalo-Universitaire

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 27 novembre 2015 à POITIERS
par Mademoiselle CHAUMONT Fanny
née le 11 août 1989

**Relation entre trouble affectif saisonnier et
insuffisance en vitamine D**

Etude comparative sur la prise de vitamine D entre la Suède et la France, pendant l'hiver

Composition du jury :

Président : Monsieur DUPUIS Antoine, Praticien Hospitalier-Maître de Conférences

Membres : Madame BARRIER Laurence, Maître de Conférences
Madame BELLOUCIF Amel, Responsable Affaires Réglementaires

Directeur de thèse : Madame GRIGNON Claire, Assistant Hospitalo-Universitaire



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwyn, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- JORDAN Steven

Poste d'ATER

- COSTA Damien

Poste de Moniteur

- VERITE Julie

Remerciements

A Madame Claire Grignon, pour m'avoir accompagnée tout au long de cette thèse, pour ton soutien et ta disponibilité. Je ne pouvais espérer un meilleur Directeur de Thèse.

A Monsieur Dupuis pour me faire l'honneur d'évaluer mon travail en présidant le jury.

A Madame Barrier pour avoir accepté de juger mon travail et de faire partie du jury.

A Madame Belloucif pour ton soutien au long cours et pour avoir accepté d'évaluer mon travail.

A Madame Taillard et votre équipe pour votre accueil chaleureux.

A Monsieur Ikanovic Razim pour avoir accepté ma présence dans votre officine durant une journée. A Mesdames Saeed Tara et Nilsson Karin pour votre accueil et votre soutien.

A Madame Cortial pour avoir accepté ma présence dans votre officine afin d'interroger les patients.

A Madame Chartier pour votre aide précieuse et le temps que vous m'avez accordé.

A Sandra pour ton aide qui m'a permis d'enrichir cette thèse.

A Marine et Jean-Yves pour votre soutien et votre aide à la rédaction de l'étude.

A mes parents, pour votre amour, votre soutien, pour m'avoir permis d'être qui je suis aujourd'hui, je vous aime.

A ma petite sœur chérie, mon bulbe d'amour, mon boubounet à moi que j'aime très fort.

A ma mamie pour ton soutien, pour m'avoir transmis ta passion et tes bonnes perles du Japon.

A mes grands-parents, partis bien trop tôt, papy, pépé et mémé, qui continuent à veiller sur nous.

A ma tata Madeleine pour ta bienveillance et toutes ces parties de loto.

A ma famille, tantes, oncles, cousins, cousines, beau-frère pour les moments que nous partageons ensemble, qui resteront gravés pour toujours.

Till Andreas, för din kärlek och därför du är så söt. Jag älskar dig.

A mes voisins et mes amis de Magnac, Villebois et Angoulême, Cédrine, Aurore, Florent, Nicolas, Alice, Emilie, Laure, Mélanie, Claire, Anne, Emilie, Lou, Natacha, Maëva, Sophie, Julien, Sarah, Amandine, Emma, Antonin, Joanna pour cette amitié de longue date.

A mes amis de Poitiers, Marie, Camille, Laurent, Meredith, Alexia, Louciné, Lina, Virginie, Sarah, Julie et tous les membres de la promo 2007/2008 pour tous les moments de folie passés avec vous, ces 4 années passées bien trop vite.

A mes amis d'Erasmus, Mélanie, Zlatko, Karen, Anna, Viktor, Magnus, Laetitia pour toutes ces soirées délirantes et ce lien qui nous unis.

A mes amis du master, Charlotte, Massy, Marie, Briec, Pierre, Sophie, Eugénie, Amaury, Samuel pour les moments partagés ensemble.

Enfin, merci à mes anciens - nouveaux collègues UPSA, Catherine, Florence, Maureen, Isabelle, Eugénie, Christophe, Jonathan, Christelle, Thibault, Géraldine, Stéphane, Tazeem, Nathalie, Emilie, Noémi, Lydia, Floriane, Mathieu, Marie, Barbara, Sophie...

Table des matières

Liste des abréviations	10
Liste des figures	12
Liste des tableaux	13
Introduction.....	14
Partie I : Troubles Affectifs Saisonniers	15
A. Définition	16
B. Prévalence	16
C. Symptômes.....	17
D. Diagnostic	18
E. Etiologies	20
1. Rythme circadien et mélatonine	20
a. Horloge interne	21
b. Mélatonine	21
c. Sensibilité rétinienne.....	23
2. Sérotonine	24
3. Catécholamines	24
4. Vulnérabilité génétique.....	25
F. Traitement.....	25
1. Luminothérapie	26
a. Réglementation sur les lampes de luminothérapie	26
b. Mode d'action de la luminothérapie.....	26
c. Recommandations d'utilisation de la luminothérapie	26
d. Efficacité de la luminothérapie.....	28
e. Précautions d'emploi de la luminothérapie	29
2. Antidépresseurs.....	29
a. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	29
b. Agoniste sérotoninergique et agoniste des récepteurs sérotoninergiques.....	30
c. Mélatonine	30
3. Thérapies comportementales	30
4. Autres prises en charge	31
G. Prévention	32
Partie II : Vitamine D.....	33
A. Définition, pharmacocinétique et actions de la vitamine D.....	34

1.	Production	35
a.	Synthèse cutanée	35
b.	L'alimentation.....	35
c.	La supplémentation.....	37
d.	Apports nutritionnels conseillés en vitamine D	37
e.	Dose toxique.....	38
2.	Pharmacocinétique de la vitamine D	39
a.	Absorption de la vitamine D.....	39
b.	Métabolisme de la vitamine D	39
c.	Régulation du métabolisme de la vitamine D	41
d.	Stockage et élimination de la vitamine D.....	42
3.	Facteurs influençant la synthèse de vitamine D	42
a.	Facteurs internes.....	42
a.1.	Pigmentation de la peau.....	42
a.2.	L'âge.....	43
a.3.	La physiologie et la pathologie	43
b.	Facteurs externes	43
b.1.	Latitude.....	43
b.2.	Conditions climatiques.....	44
b.3.	Pollution	44
b.4.	Mode de vie.....	44
b.5.	Prise médicamenteuse	44
4.	Actions de la vitamine D.....	44
a.	Récepteur de la vitamine D	44
b.	Actions sur le calcium et le phosphore	45
c.	Actions non calcémiques.....	47
B.	Insuffisance en Vitamine D.....	51
1.	Dosage de la vitamine D.....	51
2.	Définition de l'insuffisance en vitamine D	52
3.	Populations à risque	53
4.	Tour d'horizon sur la prévalence de l'insuffisance en vitamine D	54
a.	En France	54
b.	En Suède	56
c.	Autres pays d'Europe	57

5.	Conséquences d'une carence en vitamine D	58
a.	Conséquences sur le squelette.....	58
b.	Maladies auto-immunes.....	60
c.	Diabète	60
d.	Cancer.....	60
e.	Maladies cardiovasculaires.....	61
f.	Mortalité.....	61
	Partie III : Relation Dépression - Vitamine D	62
A.	Epidémiologie et études.....	63
B.	Implication de la vitamine D dans l'apparition du TAS	66
1.	Vitamine D et rythme circadien	67
2.	Vitamine D et sérotonine	67
3.	Vitamine D et dopamine	68
4.	Autres	68
	Partie IV : Traitements et conseils associés pour pallier le manque de vitamine D	71
A.	Supplémentation en vitamine D.....	72
1.	Apports maximums tolérables	72
2.	Médicaments.....	72
a.	En France	74
b.	En Suède	76
3.	Compléments alimentaires de vitamine D	76
a.	En France	77
a.1.	Pilege	77
a.2.	Phytobiolab.....	77
a.3.	Solgar	78
a.5.	Nutergia	78
a.6.	Laboratoires Iprad	78
a.7.	Nutrisanté.....	78
a.8.	EA pharma	79
b.	En Suède	79
B.	Autres conseils.....	80
1.	Exposition au soleil et activité physique	80
2.	Cabines de bronzage	81
3.	Alimentation.....	82

Partie V : Etude comparative entre le manque de soleil et la prise de vitamine D, pendant l'hiver, entre la Suède et la France.....	83
A. Introduction.....	84
B. Objectif.....	84
C. Méthodologie.....	85
D. Résultats.....	85
1. Résultats bruts.....	85
2. Résultats croisés.....	88
E. Discussion.....	89
F. Conclusion de l'étude comparative entre le manque de soleil et la prise de vitamine D, pendant l'hiver, entre la Suède et la France.....	91
Conclusion.....	92
Bibliographie.....	93
Annexes.....	103
Résumé.....	120
Résumé.....	122

Liste des abréviations

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

IDB : Inventaire de dépression de Beck (BDI : Beck Depression Inventory)

DBP : Vitamin D Binding Protein

DMO : Densité minérale osseuse

DSM : Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorder (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)

EFSA : European Food Safety Authority (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments)

ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé

FAO : Food and Agriculture Organization of the United Nations

FGF : Fibroblast Growth Factor

GRIO : Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses

HAS : Haute Autorité de Santé

IFN : Interferon

iNOS : Oxyde nitrique synthase

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

NHANES III : Third National Health and Nutrition Examination Survey

NICE : National Institute for health and Clinical Excellence

NSC : Noyau Suprachiasmatique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMF : Prescription médicale facultative

PMO : Prescription médicale obligatoire

PTH : Parathormone

RCP : Résumés des Caractéristiques du Produit

RXR : Récepteur X des rétinoïdes

SACN : Scientific Advisory Committee on Nutrition (Comité Scientifique Consultatif sur la Nutrition)

SIGH-SAD : Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale - Seasonal Affective Disorder Version

TAS : Trouble Affectif Saisonnier

TPH1 : Tryptophane hydroxylase-1

TPH2 : Tryptophane hydroxylase-2

UI : Unité Internationale

VDRE : Vitamine D Response Element (Eléments de réponse à la vitamine D)

VRD : Vitamine D Receptor (Récepteur à la vitamine D)

Liste des figures

Figure 1 : Schéma du rythme circadien et de la mélatonine

Figure 2 : Photo illustrant l'utilisation d'une lampe de luminothérapie

Figure 3 : Schéma des molécules de vitamine 2 et vitamine 3

Figure 4 : Schéma du métabolisme de la vitamine D

Figure 5 : Régulation du métabolisme de la vitamine D

Figure 6 : Schéma de l'action du $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dans la régulation calcium – phosphate

Figure 7 : Schéma des actions sur le système immunitaire du $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

Figure 8 : Photo d'un enfant européen atteint de rachitisme

Figure 9 : Schéma représentatif d'un os.

Figure 10 : Schéma du modèle poly factoriel du trouble affectif saisonnier illustrant la contribution de la vitamine D

Figure 11 : Graphe montrant la différence entre l'heure du lever, du coucher du soleil et la durée d'éclairement entre Paris et Göteborg

Figure 12 : Différence de sentiments entre la Suède et la France pendant l'hiver

Figure 13 : Différence de comportement physiologique entre la Suède et la France pendant l'hiver

Figure 14 : Différences d'attitudes face à la lumière du soleil entre la France et la Suède

Figure 15 : Différences d'alimentation en poisson gras et pratique d'une activité physique pendant l'hiver entre la France et la Suède

Figure 16 : Différence de prise de médicaments/compléments alimentaires

Figure 17 : Différence de sentiments entre les personnes supplémentées ou non en vitamine D

Liste des tableaux

Tableau 1 : Teneur en vitamine D des aliments

Tableau 2 : Seuils définissant la carence et l'insuffisance en vitamine D selon la Société d'endocrinologie aux Etats-Unis

Tableau 3 : Seuils définissant la carence et l'insuffisance en vitamine D selon le GRIO

Tableau 4 : Apports maximum tolérables en vitamine D

Tableau 5 : Résultats sur la supplémentation en vitamine D

Tableau 5 : Spécialités de vitamine D2 (voie orale) disponibles en France

Tableau 6 : Spécialités de vitamine D3 ou 25(OH)D3 (voie orale) disponibles en France

Tableau 7 : Spécialités de vitamine D3 ou 25(OH)D3 (injectable) disponibles en France

Tableau 8 : Spécialités de vitamine D3 ou 25(OH)D3 (voie orale) disponibles en Suède

Tableau 9 : Répartition des individus selon l'âge

Introduction

Les dépressions saisonnières ou troubles affectifs saisonniers sont connus depuis l'Antiquité. Elles apparaissent principalement l'hiver lorsque la lumière du soleil diminue et disparaissent au retour du printemps, en avril. Les symptômes les plus atypiques de cette pathologie sont une hypersomnie, une hyperphagie et une envie accrue de glucides ainsi qu'un manque d'énergie s'aggravant le soir. La luminothérapie est un traitement qui consiste à s'exposer face à une lumière pour compenser le manque d'ensoleillement.

Le soleil, étoile localisée à plus de 149 millions de kilomètres de la Terre peut, à trop forte dose, engendrer des cancers comme les mélanomes. Cependant, le soleil reste indispensable à notre survie. Les rayons UVB permettent de synthétiser la vitamine D. Cette vitamine, appelée également vitamine du soleil se comporte très souvent en hormone. Elle intervient principalement dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et dans la régulation du système immunomodulateur. L'intérêt porté à la vitamine D ne cesse d'augmenter avec un nombre de publications de plus en plus grand. La carence en vitamine D non diagnostiquée n'est pas rare.

A première vue, les troubles affectifs saisonniers n'ont rien en commun avec une insuffisance en vitamine D. Pourtant, de nombreuses études tendent à montrer que la vitamine D pourrait être liée à la dépression dans la mesure où il existe une relation entre des concentrations basses de vitamine D et une prévalence élevée de TAS (Troubles Affectifs Saisonniers) pendant l'hiver. Certaines données de la littérature ont mis en évidence l'augmentation de la prévalence de TAS et d'une insuffisance en vitamine D avec la latitude.

Ainsi, il est possible d'envisager une augmentation de la tendance à la dépression saisonnière et une prise de supplémentation en vitamine D en Suède par rapport à la France. En effet, la Suède se situe à une latitude plus élevée que la France ce qui engendre une durée d'éclairement limitée pendant l'hiver.

Partie I : Troubles Affectifs Saisonniers

A. Définition

La dépression est la cause majeure de handicap dans le monde touchant 121 millions d'humain, en 2008. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) prévoit que la dépression sera la deuxième plus importante charge en 2020. Les troubles dépressifs représentent un mélange hétérogène de troubles avec des causes différentes (1).

Parmi eux, nous retrouvons le trouble affectif saisonnier (TAS) appelé plus communément « dépression saisonnière ou hivernale ». Bien qu'Hippocrate, Pinel ou encore Kraepelin aient observé des épisodes dépressifs récurrents durant l'hiver chez certains de leurs patients, ce n'est qu'en 1984 que Rosenthal, psychiatre et chercheur à l'Institut National de Santé Mentale aux Etats-Unis a décrit le TAS (2). Il est caractérisé par des symptômes dépressifs récurrents qui se produisent régulièrement à la même période de l'année. La plupart des études ont limité les TAS à l'hiver, c'est-à-dire une dépression récurrente dans la période la plus sombre de l'année. De par sa récurrence et sa durée, le TAS est considéré comme un problème de santé mentale sérieux. Les symptômes peuvent avoir un impact sur la relation familiale ou professionnelle (3) (4). Les personnes présentant un TAS peuvent devenir déprimées lorsque le temps est couvert ou si elles doivent travailler dans des bureaux sans fenêtres ou si elles vivent dans des appartements localisés en sous-sol (5).

Il est cependant possible de rencontrer une faible proportion d'individus qui présentent une altération de l'humeur durant l'été plutôt que l'hiver (6).

B. Prévalence

Le TAS a tendance à être plus fréquent chez les femmes et particulièrement durant les périodes de grossesse avec un rapport femme-homme de 4:1. La fréquence du TAS diminue chez les personnes âgées (les personnes les plus susceptibles d'avoir un TAS sont âgées de 20 à 40 ans) (4). Les enfants également peuvent présenter cette pathologie. Le nombre d'enfants atteints augmente avec la puberté (7).

La migration des personnes vers des latitudes plus élevées est généralement associée à une augmentation de la prévalence du TAS (6). En appliquant les critères du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM), la prévalence du TAS augmente avec la latitude aux Etats-Unis allant de 1,4% en Floride à 9,9% en Alaska. En moyenne, 5% de cette population a présenté un TAS avec des symptômes sur 40% de l'année. Les chercheurs ont identifié une forme clinique plus modérée de TAS (blues hivernal) et ils estiment qu'environ 18% de la population générale aux Etats-Unis présentent cette pathologie (8) (9).

Cependant, deux revues de la littérature ont conclu que l'association entre latitude et prévalence n'est pas claire et que si elle existe, elle est assez faible. Les saisons sont très différentes dans le monde. Dans l'hémisphère nord, les saisons sont caractérisées par des différences importantes dans la durée du jour et la température. En revanche, près de l'équateur, le jour dure près de 12 heures toute l'année et la température ne varie pratiquement pas

d'une saison à l'autre. Ainsi, la latitude représente un moyen indirect de mesurer la quantité de lumière reçue par les individus l'hiver (7). Des chercheurs émettent également l'hypothèse d'une forme d'acclimatation : plus les personnes ont vécu longtemps à un endroit, moins ils rapportent de symptômes liés au TAS.

En France, le TAS toucherait de 3 à 5% de la population alors que la forme atténuée (forme subclinique ou « blues hivernal ») concernerait 10 à 15% des individus (10). Une étude française, publiée en 2015, réalisée chez 201 médecins généralistes, auprès de 390 patients consultant pour dépression sévère a montré que 42,8% des patients présentaient un schéma saisonnier. Ce résultat suggère que les dépressions sévères avec un cycle saisonnier pourraient être fréquentes chez les patients consultant les médecins généralistes en France. Aussi le rôle préventif de ces professionnels de santé est crucial (11).

Une étude, publiée en 2005, a montré que sur 1 657 personnes vivant en Suède, en Dalécarlie (latitude de 60°), la prévalence du TAS hivernal est estimée à 8% et la forme atténuée à 10,8%. Parmi les individus interrogés, 3,1% ont rapporté des problèmes saisonniers sévères ou handicapants et 19,3% des personnes ont trouvé que leur vie de tous les jours était négativement affectée par la pathologie (12). Une autre étude réalisée en Suède, à Falun (latitude de 60°), en janvier 2003, auprès de 756 étudiants en deuxième année de lycée de 17 à 18 ans a montré une prévalence d'humeur dépressive durant l'hiver de 20,1% (25,5% pour les filles et 13,8% chez les garçons). Environ 8% ont rapporté des symptômes dépressifs plus sévères. L'humeur dépressive durant l'été était rare (0,1%) (13).

C. Symptômes

Les symptômes du TAS sont similaires à ceux d'une dépression clinique légère à modérée incluant état dépressif, anxiété, irritabilité, modification de l'appétit, réduction de l'optimisme, perte d'intérêt et d'initiatives, sentiment de culpabilité ou de honte, diminution des aptitudes psychomotrices. Parfois, des pensées noires peuvent se présenter et conduire au suicide (2). Des douleurs peuvent également apparaître ; il s'agit souvent du symptôme somatique qui entraîne la visite chez le médecin généraliste (14).

Les patients atteints d'une dépression hivernale présentent également des symptômes « atypiques » tels que (2) (5) :

- l' hypersomnie : les patients présentant un TAS déclarent dormir en moyenne 2,5 heures de plus l'hiver que l'été. La population générale dort, quant à elle, 0,7 heure de plus l'hiver que l'été,
- l'hyperphagie et une envie accrue de glucides avec une consommation plus importante de pâtes, de riz, de pommes de terre ou de bonbons,
- un manque d'énergie avec une aggravation le soir.

Suite à cette hyperphagie, il est possible d'observer une augmentation de l'apport calorique journalier et une augmentation du poids du sujet atteint de TAS (2).

La littérature suggère qu'un des principaux symptômes du TAS est une accablante fatigue, un important manque d'énergie. Ce symptôme est souvent plus marqué que l'humeur dépressive. En effet, bien que l'humeur dépressive soit un symptôme clé dans la pathologie, il n'est pas toujours présent, surtout dans les formes subcliniques. En plus de dormir plus longtemps que d'ordinaire, les patients se sentent fatigués ou somnolents durant la journée. Certaines personnes avec un TAS se plaignent d'insomnie avec des difficultés à s'endormir, à rester endormi ou sont sujets à des réveils tôt dans la nuit. Il est possible d'observer des décalages concernant les rythmes journaliers : le patient se sent dynamique le soir et donc se couche plus tard mais aura ensuite des difficultés à se lever le matin suivant (7).

Il est possible de présumer qu'une diminution de productivité liée au manque d'énergie a un coût socioéconomique élevé et cela plus particulièrement dans les régions nordiques où la réduction de luminosité pendant l'hiver peut durer 5 à 6 mois (9).

La longueur de la période dépressive varie en fonction des patients ; elle peut être d'un ou deux mois ou plus longue, dès le début de l'automne jusqu'à la fin du printemps. Il arrive que certaines personnes commencent à s'inquiéter, dès l'été, de l'arrivée de l'automne/hiver en prévision des journées qui vont raccourcir. Certains patients peuvent également ressentir un sentiment de bien-être et d'énergie accru l'été avec une augmentation des activités et de la sociabilité et une diminution de la durée du sommeil (7). Les données de plus de 600 personnes atteintes de TAS suggèrent qu'un épisode de dépression majeure apparaissant l'automne ou l'hiver non traité persiste en moyenne pendant $4,9 \pm 1,5$ mois avant la rémission spontanée au printemps (8).

Des chercheurs estiment que le début des symptômes végétatifs (faible énergie, gain de poids, sommeil plus long) pourrait être naturellement lié à la photopériode (rapport entre la durée du jour et de la nuit : fraction de lumière durant la journée de 24 heures) et au besoin de conserver de l'énergie pendant certaines saisons afin de favoriser la reproduction et la survie (7).

D. Diagnostic

Les critères diagnostiques d'un TAS ont été publiés dans un manuel des diagnostics psychiatriques en 1987 (7). Aujourd'hui, lorsqu'un TAS est suspecté, une évaluation complète à l'aide des critères du DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^{ème} édition, texte révisé, publié en 2000) est nécessaire. L'appellation TAS est absente de ce test mais il peut être identifié comme un « trouble dépressif récurrent » avec « spécification du caractère saisonnier » (4) (9).

Pour diagnostiquer un TAS, quatre critères sont nécessaires (9) :

- Corrélation entre l'apparition des symptômes et le moment de l'année,
- Rémission complète et saisonnière entre les épisodes de dépression,
- Survenue d'au moins deux épisodes dépressifs majeurs pendant les deux années précédentes,

- Absence de corrélation entre les épisodes dépressifs et d'autres stress saisonniers (ex : chômage saisonnier).

Les informations fournies par la famille ou les amis peuvent également aider au diagnostic.

En plus de l'interrogatoire réalisé par le médecin, il est possible d'utiliser des outils d'évaluation tels que l'inventaire de dépression de Beck (IDB) (Annexe 1) ou l'échelle de dépression d'Hamilton comportant une version pour évaluer le TAS (*SIGH-SAD*) (Annexe 2). L'inventaire de dépression de Beck est un auto-questionnaire largement utilisé qui possède un haut niveau de fiabilité. Il contient 21 items qui permettent de mesurer la sévérité des symptômes dépressifs. Il a été utilisé pour estimer le taux de rémission dû au traitement ($BDI \leq 8$). L'échelle de dépression d'Hamilton permet de détecter les changements relatifs à la sévérité des symptômes du TAS. Il inclut les 21 items de l'échelle de dépression d'Hamilton classique et 8 items spécifiques au TAS qui évaluent les symptômes atypiques. Le BDI comprend les caractéristiques cognitives, comportementales et affectives de la dépression alors que le *SIGH-SAD* se focalise davantage sur les symptômes somatiques et notamment les symptômes végétatifs (15).

Il existe également le questionnaire d'évaluation à caractère saisonnier (Annexe 3) qui est plus spécifique au TAS. Ce questionnaire développé par Rosenthal permet d'évaluer la saisonnalité de 6 symptômes typiques du TAS et le degré d'importance en fonction des mois de l'année. Le score de saisonnalité obtenu peut varier entre 0 et 24 ; un score supérieur à 11 signifie que la personne ressent, à un degré modéré, des difficultés lors du changement des saisons et se sent de moins bonne humeur durant l'hiver. Il a cependant été montré que ce questionnaire manquait de pouvoir pour séparer les patients atteints de TAS des patients présentant une dépression non saisonnière. De plus, le questionnaire est basé sur l'évaluation subjective du patient et sur sa capacité à se rappeler de façon rétrospective le schéma temporel des épisodes dépressifs (16) (17).

L'évaluation des comorbidités est importante. En effet, il peut exister une composante sur la saisonnalité chez les personnes souffrant de troubles bipolaires ou cyclothymiques. Une étude publiée en 2008 a montré que 66,3% des patients atteints de TAS avaient des comorbidités, les troubles anxieux étant les plus fréquents (7). Jusqu'à 20% des patients présentant un TAS auront des troubles bipolaires de type I ou II (14).

Une étude de suivi à long terme a été réalisée en Suisse auprès de 39 patients présentant un TAS. Les résultats ont montré que 2 à 5 ans après traitement par luminothérapie, 26% des patients ont présenté un TAS stable, 44% des personnes incluses ont présenté la forme subclinique du TAS et seulement 20% n'ont pas rechuté. Sur plusieurs années, le diagnostic clinique a été amélioré pour 64% des patients (18). Aux Etats-Unis, une autre étude de suivi à long terme (moyenne de 8,8 ans) de 59 patients a étudié l'évolution de la pathologie, 42% des patients présentaient toujours un TAS. Pour 44% des patients, la pathologie s'est compliquée par des degrés différents de dépressions non saisonnières ; 14% ont été en rémission, 41% des patients ont utilisé la luminothérapie régulièrement tout au long de la période de suivi. Le

traitement par luminothérapie était préféré au traitement médicamenteux pour les récurrences hivernales de la pathologie. Néanmoins, les antidépresseurs étaient utilisés l'hiver par 63% des patients, en parallèle de l'utilisation de la luminothérapie (19).

Les diagnostics différentiels du TAS sont les troubles dépressifs majeurs, les troubles bipolaires de type I et II sans cycle saisonnier, les troubles dysthymiques ou cyclothymiques, un syndrome de fatigue chronique ou une addiction à l'alcool ou à la drogue (4).

E. Etiologies

Le TAS est un trouble poly factoriel et poly génétique qui implique des mécanismes biologiques, psychologiques impliquant eux-mêmes les cycles circadiens, des neurotransmetteurs, la sensibilité de la rétine ou les facteurs du sommeil. (6) Certains chercheurs ont émis l'hypothèse de l'existence de deux mécanismes différents. Le facteur lié à la saisonnalité pourrait avoir un mécanisme circadien alors que le facteur de la dépression pourrait être lié à une dérégulation des monoamines (14).

Le TAS hivernal est déclenché par la diminution de lumière pendant les journées courtes de l'automne et de l'hiver, comme c'est particulièrement le cas à des latitudes élevées, en Suède par exemple (16). La photopériode, la luminosité et la température sont corrélées de façon significative et négative avec la sévérité de la dépression. De plus, l'augmentation de la photopériode et de la température 15 jours au préalable sont associés avec la diminution de la sévérité des symptômes dépressifs. Aucune corrélation significative entre le score dépressif et la couverture nuageuse, les précipitations, la pression du baromètre et la vitesse du vent n'a été observée (8). Il est néanmoins important de prendre en considération les conditions climatiques locales qui peuvent affecter la disponibilité de la lumière, indépendamment de la latitude (ex : couverture nuageuse).

Les médecins doivent aussi prendre en compte la présence éventuelle de mécanismes psychologiques tels que la vulnérabilité au stress (4). Une étude a montré que la prévalence d'expériences négatives dans la vie et du manque de soutien social, avec le fait d'être une femme et de ne pas être originaire de son pays de résidence contribuaient à des taux supérieurs de dépressions saisonnières (20). Il existe un certain nombre de facteurs de risques comme les latitudes nordiques ou la présence d'un proche de premier degré qui a eu des symptômes de la dépression (4). Pour finir, plus de 2/3 des patients avec un TAS ont un parent atteint d'un trouble dépressif majeur (21).

1. Rythme circadien et mélatonine

La dépression saisonnière est liée à une dérégulation de mécanismes responsables des rythmes circadien et saisonnier. Un rythme circadien (circa, « environ », et diem, « jour »), également appelé « horloge biologique » est un système d'une durée d'environ 24 heures qui permet à notre organisme de réguler plusieurs fonctions vitales tel que le rythme veille-sommeil.

a. Horloge interne

Chez les mammifères, l'horloge biologique située dans le noyau suprachiasmatique (NSC) régule les changements saisonniers comme le comportement, l'apport alimentaire, la reproduction. Les rythmes circadiens internes sont générés par le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus. L'horloge interne impose un cycle qui dure spontanément entre 23h30 et 24h30, en fonction des individus. Les 20 000 neurones du NSC possèdent une rythmicité intrinsèque, habituellement plus longue que 24h qui peuvent répondre directement ou indirectement aux signaux de l'extérieur. Pour fonctionner, l'horloge interprète ces signaux comme des indicateurs pour se resynchroniser systématiquement sur 24 heures. L'ingestion de nourriture, la température extérieure ou la pratique d'un exercice physique sont des indicateurs appelés « zeitgebers » (ce qui signifie « donneurs de temps » ou « synchroniseurs » en allemand). Le « donneur de temps » principal est la lumière. Ainsi, une exposition à la lumière qui n'est pas adéquate entraîne un désordre de la fonction cognitive, cardiovasculaire, du sommeil, de la vigilance, de l'alimentation ou de la mémoire. La périodicité du NSC est contrôlée par des protéines cellulaires qui sont codées par le gène *per* ou *period*. Les signaux lumineux sont transmis par les yeux au NSC via la voie rétino-hypothalamique. Des études récentes ont montré que des cellules sensibles du ganglion rétinien envoient leurs projections axonales au NSC. Ces cellules expriment des photo pigments tels que la mélanospine (impliquée dans la régulation du rythme circadien) ou les cryptochromes. Lewy *et al.* ont suggéré que le TAS se produit lorsque les rythmes circadiens intrinsèques (mélatonine, rythmes de la température) sont décalés par rapport à l'horloge externe et/ou au cycle veille-sommeil (16). Une étude réalisée auprès d'individus n'ayant pas accès à la lumière naturelle (au niveau d'une station polaire en hiver) montre qu'une lumière blanche optimisée, enrichie en longueurs d'ondes courtes (bleu), peut entraîner une synchronisation optimale du rythme circadien (22).

Chez des sujets sains, l'humeur peut varier au cours du cycle de 24h avec une humeur plus négative le soir comparée au matin (23). Les modifications de la durée de la photopériode qui accompagnent le changement des saisons peut entraîner un changement de phase des cycles veille-sommeil qui contribuent à l'apparition du TAS. Un changement de photopériode impliquant des nuits plus longues et des jours plus courts conduit à une modification de la durée de libération de la mélatonine qui est associée à des modifications du sommeil, du niveau d'activité et de l'alimentation (6).

b. Mélatonine

Le NSC est également un stimulateur interagissant avec la glande pinéale (ou épiphyse) où est secrétée la mélatonine, hormone identifiée en 1958. La mélatonine est impliquée dans le système qui régule le sommeil et l'éveil. C'est un composé lipophile qui dérive de la sérotonine ; la mélatonine est libérée dans le sang directement après sa synthèse. Au niveau du système nerveux central, il y a des récepteurs de la mélatonine. La sécrétion de cette hormone par la glande pinéale est régulée par l'exposition à la lumière : cette sécrétion est inhibée par

une lumière vive et permise par l'obscurité (pic situé vers 3h00 du matin). Ainsi, elle est minimale pendant les heures du jour et augmente progressivement jusqu'à un maximum pendant la nuit. Les personnes ayant un long sommeil ont un allongement de la durée de synthèse de la mélatonine, leur température corporelle nocturne reste abaissée plus longtemps. Lors d'une exposition à la lumière, l'hyperpolarisation sur la voie rétinohypothalamique bloque la transmission noradrénergique. A l'inverse, cette voie est activée à l'obscurité. La synthèse de mélatonine est stimulée par l'augmentation de la production de la N-acetyltransférase, enzyme qui intervient dans la synthèse de la mélatonine. La mélatonine transmet des informations sur la durée et la fréquence de l'obscurité (24) (23). La différence d'intensité lumineuse entre le jour et la nuit peut entraîner des perturbations du sommeil (2). Chez l'animal, la production de cette hormone pendant la nuit dure plus longtemps en hiver qu'en été (9). Ainsi, la mélatonine peut communiquer aux cellules de l'organisme les changements de saison sur une année (23).

Différents sites centraux et périphériques peuvent répondre à la mélatonine afin d'aider l'organisme à s'adapter aux conditions de l'environnement relatif aux saisons (16). Chez des personnes atteintes du TAS, la mélatonine est produite plus longtemps en hiver qu'en été alors qu'il n'y a aucun changement chez les sujets contrôles. La différence observée était de 26 minutes (9). Les taux de mélatonine chez les personnes atteintes de TAS sont 2,4 fois plus importants par rapport aux taux chez les sujets témoins (25). Une étude réalisée chez 68 patients présentant un TAS a montré que 71% des patients présentaient un retard de phase alors que les 29% restant étaient en avance de phase. Un retard de phase signifie que la personne est très en forme le soir et qu'elle a des difficultés à s'endormir et à se réveiller le matin. Ce trouble concerne fréquemment les adolescents. Le retard de phase est évalué par l'apparition de la mélatonine après un faible éclairage. L'opposé d'un retard de phase est une avance de phase. Ainsi, il semble que les anomalies de phase du rythme circadien jouent un rôle dans plusieurs cas de TAS (16).

Les mécanismes décrits ci-dessus sont représentés sur la figure 1 :

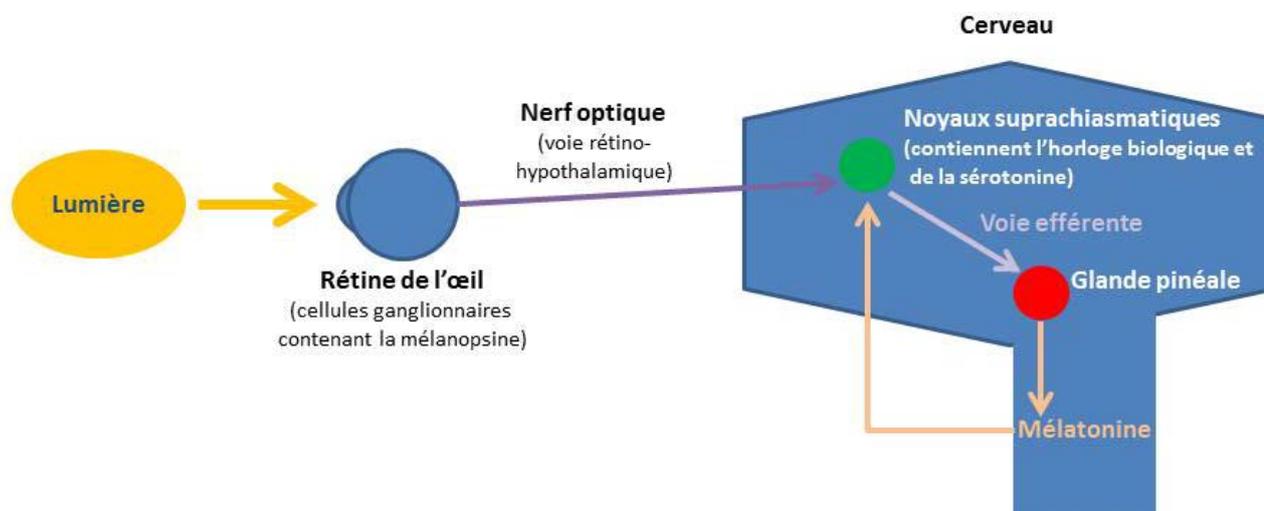


Figure 1 : Schéma du rythme circadien et de la mélatonine

c. Sensibilité rétinienne

Une sensibilité diminuée de la rétine à la lumière ambiante contribue également à l'étiologie du TAS. Ainsi, l'apport de lumière par la rétine aux noyaux visuel et non-visuel est insuffisant/sous le seuil. Les personnes avec une sensibilité rétinienne diminuée pourraient ne pas recevoir une stimulation lumineuse suffisante pendant la plus courte et moins intense photopériode de l'hiver car les cellules ne peuvent pas se réguler pour accommoder à des niveaux d'éclairement plus faibles. Les chercheurs ont émis l'hypothèse que des variations des gènes qui contrôlent l'expression du photo pigment rétinale, la mélanopsine, pourraient être à l'origine de la vulnérabilité au TAS que certaines personnes expriment. Les patients atteints de TAS ont un niveau plus élevé de risque d'avoir une variation du génotype codant pour la mélanopsine comparées aux personnes saines. Les cellules ganglionnaires photosensibles de la rétine contenant la mélanopsine des patients ont des réponses plus faibles l'hiver que chez les personnes sans dépression (6). La pigmentation de l'iris pourrait également avoir un effet sur l'apport de la lumière de la rétine et sur les troubles dysphoriques. Il a été montré que chez les personnes avec une pigmentation importante de l'œil, moins de lumière était transmise de l'environnement à la rétine. En effet, l'iris lui-même empêchait la transmission de la lumière. Ceci n'était pas le cas pour les personnes avec des yeux faiblement pigmentés. Karldon *et al.* ont conclu que les yeux faiblement pigmentés pourraient être plus susceptibles aux effets négatifs de la lumière (toxicité par exemple). Il existe l'hypothèse que la diminution de l'apport de lumière au système nerveux central à partir de la rétine conduit à la diminution des performances cognitives, de l'humeur et pourrait être corrélée avec le TAS (6).

2. Sérotonine

La sérotonine est un neurotransmetteur monoamine, issu du tryptophane, synthétisé dans le cerveau. Ce neurotransmetteur contribue au sentiment de bien-être. Le système sérotoninergique modifie l'humeur, les émotions, le sommeil et l'appétit. Il est impliqué dans le contrôle de différents comportements liés aux fonctions physiologiques. Chaque interruption de la synthèse, de la recapture ou du métabolisme de la sérotonine est en partie responsable de l'expression de la dépression (26).

De récentes études ont montré que le renouvellement de la sérotonine et l'accessibilité aux transporteurs de cette hormone dans l'hypothalamus sont minimums durant l'hiver par rapport à l'été. Ainsi, la sérotonine contenue dans l'hypothalamus et la circulation possède une variation saisonnière avec un niveau minimum durant l'hiver, en décembre et janvier. Plus la quantité de lumière captée est grande, plus la concentration de sérotonine est importante. Les carbohydrates de l'alimentation augmentent la quantité de tryptophane dans le cerveau et augmentent ainsi la synthèse et la transmission de la sérotonine. Les variations saisonnières de la sérotonine pourraient expliquer pourquoi les patients avec un TAS désirent manger davantage de carbohydrates durant l'hiver. Les nombreuses données tirées d'études utilisant la déplétion du tryptophane (pour diminuer les taux de sérotonine) ont mis en évidence le rôle de la sérotonine dans le TAS. En effet, deux publications ont montré que des patients en rémission après une cure de luminothérapie qui avaient ensuite un appauvrissement en tryptophane faisaient une rechute des symptômes dépressifs (26).

Une étude réalisée chez des personnes saines a montré que le potentiel de liaison de la sérotonine à ses transporteurs augmente en automne et en hiver par rapport au printemps et à l'été. Ainsi, plus l'ensoleillement est faible, plus le potentiel de liaison est élevé. Il a été suggéré que les personnes avec un TAS manquaient de sérotonine au départ et que l'augmentation naturelle du potentiel de liaison de cette hormone l'hiver déclenche l'apparition des symptômes (9).

3. Catécholamines

Parmi les catécholamines (dopamine, adrénaline, noradrénaline), la dopamine est la molécule la plus souvent étudiée dans le TAS (9).

La dopamine joue un rôle critique dans l'adaptation lumière/obscurité au niveau de la rétine. La dopamine et la mélatonine exercent une inhibition réciproque sur leur production (16). L'exposition au soleil pourrait jouer un rôle dans la disponibilité des récepteurs à la dopamine D2/D3 dans le striatum. Dans une étude réalisée chez des sujets sains, la disponibilité des récepteurs était significativement plus élevée chez les personnes qui recevaient une plus importante exposition à la lumière du soleil (6).

La diminution de la fonction de la dopamine dans le système méso limbique et ses projections aux noyaux accumbens est associée à des altérations du système de récompense, de la

capacité à avoir du plaisir, à une humeur dépressive et à une diminution de la vitesse psychomotrice. Ces perturbations en dopamine pourraient contribuer à un manque d'énergie et à l'humeur dépressive observée chez les patients avec TAS (6).

Une réduction de la disponibilité du transporteur de la dopamine chez des patients présentant un TAS a été observée dans le striatum gauche du cerveau par rapport à des sujets sains (9). Des études utilisant un électrorétinogramme suggèrent que les patients présentant un TAS ont une amplitude de l'onde b réduite ce qui pourrait refléter une faible activité dopaminergique de la rétine (16). L'activité diminuée de l'allèle 7-répété du gène codant pour le récepteur D4 de la dopamine a été liée aux symptômes relatifs à l'affectif et à l'appétit chez les patients atteints de TAS. Une neurotransmission en dopamine endommagée pourrait contribuer aux symptômes végétatifs d'hyperphagie à travers des changements dans le système de récompense (6) (16).

Il a été montré que la suppression des catécholamines peut entraîner une rechute temporaire des symptômes dépressifs chez des patients atteints de TAS en rémission (16). L'utilisation d'un inhibiteur de synthèse des catécholamines (l' α -méthyle-para-tyrosine) peut engendrer une rechute vers l'état dépressif. Une étude a d'ailleurs montré une exacerbation des symptômes du TAS et cela malgré la rémission estivale (9). Enfin, une autre étude a mis en évidence que l'inhibition de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline par le bupropion prévient la rechute vers l'état dépressif à l'automne. Ceci montre l'implication des catécholamines dans l'apparition du TAS (9).

4. Vulnérabilité génétique

Les facteurs génétiques ont un rôle important sur la prévalence du TAS : certaines personnes appartenant à des ethnies homogènes qui résident traditionnellement à des latitudes nordiques ont une tendance diminuée à présenter un TAS, comme c'est le cas pour les islandais vivant à des latitudes de 64-67°. Il s'agit probablement d'une adaptation génétique des islandais, révélée par une prévalence diminuée de TAS (3,6%) dans cette population résidant à des latitudes très élevées (2). La variabilité dans l'expression des gènes qui influencent le rythme circadien (BMALL, CLOCK, ARNTL...) peut également contribuer à une vulnérabilité du TAS (6).

Sher suggère, en 2001, que plusieurs gènes, éventuellement sur plusieurs chromosomes pourraient influencer la vulnérabilité à développer un TAS. Il souligne la découverte de deux variantes génétiques associées au TAS. Il s'agit du polymorphisme des régions promoteurs des gènes 5-HTTLPR et 5-HT_{2A}-1438G/A impliqués dans le transport de la sérotonine (27).

F. Traitement

Les études ont montré que la luminothérapie, les antidépresseurs et la thérapie comportementale sont appropriés pour traiter les TAS (4).

1. Luminothérapie

a. Réglementation sur les lampes de luminothérapie

Afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, les lampes de luminothérapie doivent répondre à des normes spécifiques des dispositifs médicaux (Classe IIA de la Directive Européenne 93/42/CEE). Le marquage CE 0459 correspond à l'organisme notifié Français. Les fabricants doivent ensuite mettre en place, au niveau de la fabrication de la lampe, un système de qualité certifié ISO 46003/2000.

b. Mode d'action de la luminothérapie

Puisque le TAS apparaît la plupart du temps à l'arrivée de l'hiver, les chercheurs avaient émis l'hypothèse que la carence en lumière pourrait être une des causes du TAS. Par conséquent, ils avaient pensé qu'un traitement par la lumière (luminothérapie ou luxthérapie) pourrait être le traitement adéquat. La luminothérapie consiste à s'exposer face à une lumière (proche du spectre solaire) pour compenser le manque d'ensoleillement. Elle est devenue un des traitements de référence en cas de trouble affectif saisonnier aigu (28). Cependant, pour des patients atteints sévèrement du TAS, la luminothérapie seule peut être insuffisante.

La lumière est une radiation électromagnétique. La lumière visible consiste en des longueurs d'onde comprises entre 380 et 760 nm. Les photons, particules responsables du phénomène électromagnétique, sont absorbés par les photo pigments de la rétine ce qui permet aux signaux neuronaux d'être transmis aux différentes parties du cerveau. La sensibilité des yeux aux longueurs d'onde diffère durant le jour et la nuit. La mesure de la lumière perçue par les yeux peut être exprimée en lux (flux lumineux reçu par unité de surface) (7). Un lux représente la lumière ressentie en étant à un mètre d'une bougie allumée. Ce rayonnement visible participe à la production des radicaux libres de la même façon que les UV (29).

La luminothérapie permet de resynchroniser le rythme circadien (23). Les différentes théories sur l'action bénéfique de la luminothérapie chez les patients présentant un TAS sont (26) :

- une normalisation du retard de changement de phase,
- une augmentation de la photopériode l'hiver,
- la suppression de la production de la mélatonine par la glande pinéale.

Dans le cas où le TAS serait provoqué par une diminution de la sensibilité rétinienne, il y a deux possibilités : la luminothérapie peut ne pas être efficace ou il est nécessaire d'augmenter l'intensité lumineuse ou la durée d'exposition.

c. Recommandations d'utilisation de la luminothérapie

En France, la luminothérapie est recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans le traitement des TAS. Elle est recommandée uniquement après avis médical qui confirme la présence de la pathologie. Ce traitement ne doit être réalisé que sous la surveillance par des

professionnels de santé formés à l'utilisation de la luminothérapie (28). La Sécurité Sociale ne rembourse pas la luminothérapie, à l'inverse de certaines mutuelles.

En Suède, le traitement par la luminothérapie pour les patients atteints d'un TAS a été utilisé en recherche clinique dans les années 1980. Dans les années 1990, ce traitement a été introduit dans plusieurs hôpitaux suédois comme un soin de santé. Plus récemment, en 2007, le Swedish Council on Technology Assessment in Health Care a décrété que les preuves sont insuffisantes pour déterminer l'effet de la luminothérapie et a demandé la réalisation de plus d'études cliniques contrôlées (7). A Stockholm, il était possible de trouver un « café de lumière » (Iglo Ljuscafe) dont une de ses salles est dédiée à la luminothérapie. Des lampes fixées au plafond diffusent une intense lumière (30).

Les patients doivent se positionner de 30 à 46 cm devant une source de lumière blanche sans UV à une dose standard de 10 000 lux (4). A titre indicatif, l'intensité lumineuse d'une pièce intérieure le soir est inférieure à 100 lux et un bureau bien éclairé inférieure à 500 lux. Par comparaison, la lumière extérieure a une intensité beaucoup plus importante : l'intensité lumineuse d'un jour d'hiver avec un ciel gris est d'environ 4 000 lux et un jour ensoleillé de 50 000 à 100 000 lux (14). Ce traitement doit être réalisé pendant 30 minutes par jour le matin. Il est en effet souhaitable de réaliser le traitement le matin puisqu'il peut causer des difficultés d'endormissement s'il est fait plus tard dans la journée. Bien qu'il ne soit pas nécessaire de regarder directement la lumière, les patients doivent être éveillés avec les yeux ouverts. Ils peuvent lire ou manger pendant le traitement. Des résultats positifs ont été observés après une à deux semaines de luminothérapie. Cependant, lorsque le traitement est discontinu, les patients retombent en dépression. Le traitement doit donc être poursuivi jusqu'à l'habituelle rémission spontanée au printemps ou l'été. Une fois la rémission observée, les patients peuvent réduire leur exposition journalière ou utiliser la luminothérapie pendant la semaine uniquement. Le plus important est qu'ils contrôlent leurs symptômes (4).

La luminothérapie peut être réalisée dans des hôpitaux et en particulier dans les centres du sommeil. Dans ce cas, la luminothérapie est prescrite par un médecin. Dans des pièces entièrement blanches, les patients sont assis sur des fauteuils portant des blouses blanches sur leurs habits généralement sombres.

Cependant, le traitement se fait la plupart du temps en ambulatoire. Ainsi, il est possible de se procurer, sans ordonnance, une lampe de luminothérapie pour 150€ en France afin de réaliser le traitement chez soi (Fig. 2) (31).

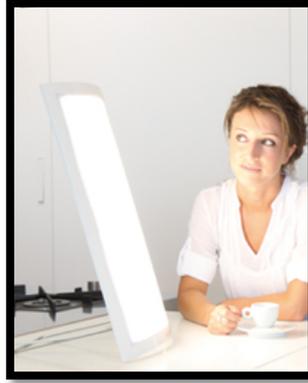


Figure 2 : Photo illustrant l'utilisation d'une lampe de lumphothérapie (31)

d. Efficacité de la lumphothérapie

Terman *et al.* ont montré que l'exposition de 2 500 lux pendant au moins 2 heures/jour pendant une semaine entraînait significativement plus de rémissions du TAS lorsqu'elle était administrée tôt le matin que le soir ou au cours de la journée. Seulement 53% des patients avec un TAS répondaient au traitement. Tam *et al.* ont eux conclu que la lumphothérapie qui utilise au moins 2 500 lux pendant 2 heures/jour et un traitement de 10 000 lux pendant 30 minutes/jour ont des taux de réponse comparables et que les deux traitements sont efficaces dans le TAS (32).

La lumphothérapie entraîne une réponse positive sur le TAS jusqu'à 70% (26). Une méta-analyse a confirmé une réduction significative de la sévérité des symptômes dépressifs avec la lumphothérapie chez les patients avec TAS ou ceux présentant une dépression non saisonnière (32). La lumphothérapie a été associée à une diminution des idées suicidaires (23). Le taux de succès est similaire à celui des antidépresseurs. De plus, la lumphothérapie appliquée à des femmes présentant un TAS prévient l'apparition des symptômes dépressifs déclenchés par une diminution de tryptophane et donc de sérotonine (9). Les effets positifs sur l'émotion d'un traitement en lumphothérapie de 10 000 lux/jour chez des patients avec un TAS étaient inversés de façon comparable avec la déplétion de sérotonine et de dopamine dans une étude cross-over chez 16 patients (6). Chez des patients atteints de dépression non saisonnière, la lumphothérapie associée à un inhibiteur de la recapture de la sérotonine entraîne un effet antidépresseur plus rapide et plus prononcé. Ainsi, il faudrait privilégier les traitements combinés (33). La lumphothérapie et les antidépresseurs sont recommandés en traitement de première ligne dans le TAS par plusieurs sociétés savantes (Société Américaine de Psychiatrie, World Federation of Societies of Biological Psychiatry). Une publication canadienne a montré que le traitement du TAS par la fluoxétine entraîne significativement moins de coûts de santé que la lumphothérapie. Cependant, si le coût de la lampe est amorti, dans ce cas la lumphothérapie est moins onéreuse (34).

e. Précautions d'emploi de la lumineothérapie

La lumineothérapie est généralement bien tolérée. Cependant, certains effets secondaires peuvent apparaître tels que maux de tête, nausées, agitation, fatigue oculaire ou troubles de la vue. Ils sont, le plus souvent, modérés et de courte durée. Ces effets indésirables sont diminués si l'on s'éloigne de la lampe. La lumineothérapie, au même titre que les antidépresseurs peut entraîner un épisode de manie chez les personnes présentant des troubles bipolaires. Il n'existe pas de contre-indication absolue à la lumineothérapie. Cependant, les patients présentant un facteur de risque oculaire doivent avoir, avant le traitement, une consultation avec un ophtalmologue (4). Une attention particulière doit tout de même être portée pour les patients possédant un risque théorique de toxicité oculaire par la lumineothérapie (pathologie rétinienne préexistante, médicaments photo sensibilisants : lithium, phénothiazine) (14).

2. Antidépresseurs

a. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

La plupart des études ont montré que les antidépresseurs de seconde génération (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine/norépinephrine) réduisent de façon plus importante les scores de la dépression et les taux de rémission versus le placebo. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont montré la meilleure efficacité avec notamment la fluoxétine qui est la molécule la plus analysée (4).

Plus de 50% d'amélioration sur les échelles standardisées évaluant les symptômes du TAS (échelle de dépression d'Hamilton version TAS) est observée pour 56 à 59% des patients traités par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (2). Une étude randomisée en double aveugle a inclus 96 patients atteints de TAS, de 18 à 65 ans, pendant 3 hivers. Cette étude comparait la lumineothérapie à 10 000 lux pendant 30 minutes par jour avec placebo à la prise orale de 20 mg de fluoxétine pendant 8 semaines accompagnée d'une exposition à une lumière de 100 lux. Elle a montré que le taux de réponse soit une amélioration des symptômes (67% des patients) était le même dans les deux bras de l'étude. Les taux de rémission, en revanche, étaient de 50% pour la lumineothérapie et de 54% pour la fluoxétine. La lumineothérapie avait montré une réponse plus tôt (après une semaine) et moins d'effets secondaires par rapport à la fluoxétine (35).

Un essai clinique a montré que la prise de 20 à 40 mg/jour de citalopram était supérieure au placebo dans la prévention des rechutes après une semaine de traitement par la lumineothérapie (14).

b. Agoniste sérotoninergique et agoniste des récepteurs sérotoninergiques

Il a été montré que l'administration de d-fenfluramine (agoniste sérotoninergique indirect) diminue temporairement l'envie des patients pour les féculents ou des sucreries. Cette molécule a également un effet bénéfique transitoire sur les symptômes dépressifs (9).

De plus, l'administration de méta-chlorophénylpipérazine (agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2c}) entraîne un état temporaire de stimulation et d'euphorie ainsi qu'une diminution de la tristesse plus importants chez les patients avec un TAS que les sujets contrôles (9).

Des chercheurs ont observé que l'ingestion de tryptophane conduit à un effet antidépresseur comparable à celui de la luminothérapie (9).

c. Mélatonine

La mélatonine administrée en aiguë entraîne une somnolence pouvant s'expliquer par une vasodilatation des mains et des pieds, liée à l'activation de récepteurs vasculaires périphérique et/ou centraux. Ceci conduit à une perte de chaleur et donc une diminution de la température corporelle centrale. De faibles doses de mélatonine (environ 1 mg) suffisent pour voir apparaître cet effet. De nouveaux traitements de mélatonine sont arrivés sur le marché, en automédication dans les pharmacies, afin de favoriser l'endormissement (ex : Novanuit Sommeil). La mélatonine est également utilisée pour pallier au décalage horaire des voyageurs (33).

Des chercheurs ont conclu que l'administration journalière de 0,125 mg de mélatonine synchronise les rythmes circadiens et diminue les symptômes du TAS (25). Une autre étude a montré que l'administration de mélatonine le soir a un effet thérapeutique en avançant la phase du rythme circadien, et particulièrement chez les patients présentant un retard de phase. Cependant, certaines études utilisant des traitements comprenant de la mélatonine administrée par voie orale n'ont pas montré d'effet bénéfique chez les patients présentant un TAS (2) (16).

Un essai clinique testant l'agomélatine, une substance pharmacologique qui intervient dans la recapture de la sérotonine et dans la libération de mélatonine a permis d'obtenir un taux de rémission de 70% chez les patients atteints de TAS (9).

3. Thérapies comportementales

Les thérapies comportementales aident à travailler sur les pensées, les émotions, les comportements qui entretiennent l'état dépressif. Ces thérapies dans le cas du TAS ciblent une vulnérabilité psychologique intégrant la cognition inadaptée (croyances fondamentales négatives, rumination...), le désengagement comportemental, la réactivité émotionnelle à l'hiver ou aux stimuli de faible luminosité. A l'inverse de la luminothérapie qui cible la vulnérabilité physiologique, la thérapie comportementale cible la vulnérabilité psychologique.

Des chercheurs ont réalisé une étude afin de tester la thérapie comportementale chez des patients atteints de TAS. Cette thérapie consiste en des sessions de 90 minutes, deux fois par semaine sur une période de 6 semaines. Au cours de ces sessions, le protocole inclue l'augmentation de l'activation comportementale, la restructuration de la cognition négative, la prévention des rechutes les hivers suivants. L'étude a montré que la luminothérapie (10 000 lux pendant 45 min, deux fois par jour sur 6 semaines), la thérapie comportementale et une combinaison des deux thérapies conduisent de façon comparable à la réduction des symptômes dépressifs. Ces résultats étaient statistiquement significatifs. Basé sur les critères du SIGH-SAD, la thérapie comportementale associée à la luminothérapie a présenté le taux de rémission le plus élevé après le traitement. En utilisant les critères du BDI, le taux le plus élevé a été observé chez les patients traités par thérapie comportementale seule. A un an de suivi, aucun patient traité par la thérapie comportementale, avec ou sans luminothérapie, n'a présenté une rechute versus 60% pour ceux traités par luminothérapie uniquement. Les auteurs ont donc pensé que la thérapie comportementale pouvait être prophylactique (15).

4. Autres prises en charge

Afin d'atténuer les effets du TAS, des spécialistes suggèrent de diminuer le stress. Ceci peut être réalisé par l'amélioration de l'alimentation et la pratique d'un exercice physique. En effet, pratiquer un exercice physique augmente les niveaux d'énergie des patients dépressifs. Cela peut également aider à lutter contre les fluctuations pondérales qui sont symptomatiques chez les personnes présentant un TAS (25). Une étude a comparé l'effet de l'activité physique et de la luminothérapie sur l'humeur, le poids et la consommation d'oxygène chez des femmes non pathologiques, atteintes de TAS ou de dépressions non saisonnières. Les 27 femmes avec un TAS répondaient positivement et de façon similaire à l'activité physique et à la luminothérapie (14). Une autre étude a montré qu'une marche en extérieur d'une heure, le matin, a un effet thérapeutique sur les patients atteints de TAS comparable à la luminothérapie (30 minutes à 2 800 lux) (36).

Aux Etats-Unis, trois études différentes utilisant des doses journalières de 150 mg jusqu'à 300 mg de bupropion (un inhibiteur de la recapture de la norépinephrine-dopamine) ont montré que dans 84% du temps, les patients ne présentaient plus de dépression versus 72% pour le placebo. Seulement 16% des patients sous bupropion ont eu une récurrence de la dépression versus 28% pour le groupe placebo. Pour que le bupropion soit prescrit, les patients doivent présenter les symptômes d'une dépression saisonnière. Les effets indésirables de ce traitement sont agitation, anxiété et insomnie. En France, ce traitement est indiqué comme aide au sevrage tabagique (25).

Les ions négatifs qui agissent en libérant des particules chargées dans l'environnement ont montré leur efficacité dans le traitement des troubles affectifs saisonniers. Un ion négatif est composé d'une charge d'oxygène liée à des microgouttelettes, des superoxydes. Ces molécules en quantité élevée peuvent rendre l'air ambiant plus propre (26).

G. Prévention

Puisqu'il est possible de prévoir le cycle de récurrence de cette pathologie, il est également possible de prévenir le TAS. Afin d'éviter les récurrences l'année suivante, les patients peuvent débuter le traitement tôt durant la période automnale avant même que les premiers symptômes n'apparaissent (4).

Les thérapies comportementales pourraient réduire la récurrence et la sévérité des symptômes dépressifs (4).

Une étude a montré que la prise de bupropion dès le début de l'automne diminuait le taux de récurrence chez des patients ayant eu un TAS versus le groupe placebo. Cependant, les résultats n'étaient pas significatifs car la récurrence était généralement faible (37).

Il est possible d'utiliser aussi des simulateurs d'aube en vente libre qui permettent un réveil naturel grâce à une intensité lumineuse progressive. La lampe s'allume environ 90 minutes avant l'heure souhaitée du réveil. L'intensité de la lumière transmise est de 250 lux. A l'aide du simulateur d'aube, le réveil est plus facile, la vigilance et l'énergie sont améliorées et il est possible d'observer un effet antidépresseur (14).

Certains experts recommandent de pratiquer une activité physique plus fréquemment, si possible à l'extérieur. Ils recommandent également d'augmenter la lumière à l'intérieur de sa maison ou d'effectuer des techniques de relaxation et de gestion du stress, de passer davantage de temps à l'extérieur et dans des pays plus chauds et plus ensoleillés (38).

Dans les pays Scandinaves comme la Norvège l'utilisation de bougies comme source naturelle de lumière, pendant la saison hivernale, est très importante dans les maisons ou dans les bureaux (39). En novembre et décembre, les suédois disposent des lampes spéciales aux fenêtres, un rituel qui leur permet peut-être de supporter davantage les longues nuits d'hiver (7). En Suède, à Umeå (latitude de 63°), des abris-bus ont été équipés de lampes de luminothérapie car à cet endroit le soleil ne se lève que 4 heures par jour l'hiver (40).

Partie II : Vitamine D

A. Définition, pharmacocinétique et actions de la vitamine D

La vitamine D ou vitamine du soleil fut découverte en 1919 par Sir Edward Mellanby et McCollum. En 1922, Goldblatt et Soames identifièrent un précurseur de la vitamine D au niveau de la peau lorsque celle-ci est irradiée par le soleil ou les UVB. En 1925, Hess a montré que le rachitisme peut être prévenu chez des rats en les exposant au soleil. La structure de la vitamine D fut identifiée en 1932 par Windaus qui montre que la vitamine D est produite par les UV à partir de deux précurseurs. La première synthèse de la vitamine D a lieu en 1952 par Woodward qui obtient ainsi le prix Nobel de chimie en 1965.

De Luca a isolé en 1968 une substance active sérique, la 25(OH)D, métabolite actif de la vitamine D, considérée comme correspondant au statut vitaminique D de l'individu. Deux ans plus tard Kodicek et Fraser découvrent un second métabolite la 1,25 dihydroxyvitamine D. En 1975 Howle découvre le récepteur nucléaire du 1,25(OH)₂D et la même année Hausler découvre la protéine sérique transporteuse (41).

La vitamine D est une vitamine dans la mesure où elle est apportée par l'alimentation et une carence peut engendrer des maladies. Mais, sa forme active se comporte comme une hormone puisqu'elle peut activer des récepteurs spécifiques, à distance de son lieu de production.

La vitamine D ou calciférol, un sécostéroïde, fait partie du groupe des vitamines liposolubles (42).

Il en existe deux formes (Fig. 3) :

- La vitamine D₂ (ergocalciferol) d'origine végétale (champignons par exemple),
- La vitamine D₃ (cholécalférol) produite par la peau ou d'origine alimentaire

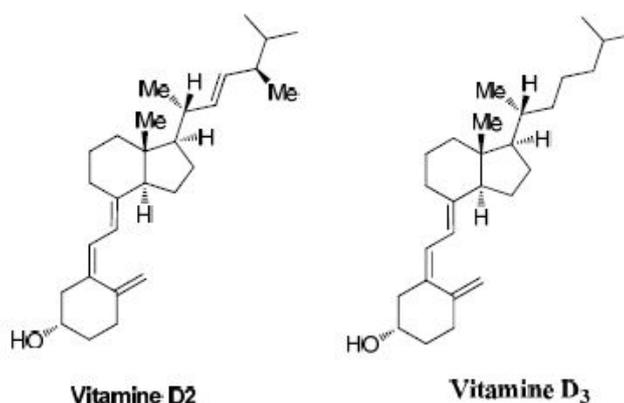


Figure 3 : Schéma des molécules de vitamine D₂ et vitamine D₃ (43)

La vitamine D₂ diffère de la vitamine D₃ par la chaîne attachée au squelette sécostéroïde qui contient un groupe méthyl additionnel sur le carbone 24 et une double liaison entre les carbones 22 et 23. La masse moléculaire de la vitamine D₂ (396,65 g/mol) est 3,1% plus élevée que celle de la vitamine D₃ (384,64 g/mol) (44). Les vitamines D₂ et D₃ ont des activités qui

diffèrent selon les espèces mais chez l'Homme, les activités sont identiques (45). La vitamine D3 est la principale forme puisqu'elle représente 80 à 90% des apports en vitamine D.

1. Production

Il existe 3 sources différentes pouvant apporter de la vitamine D à l'organisme (42) :

- La synthèse cutanée
- L'alimentation
- La supplémentation

Près de 90 % des apports en vitamine D sont liés à la synthèse cutanée contre 10% pour l'alimentation (46).

a. Synthèse cutanée

Les lampes artificielles contenant des rayons UVB ou les radiations UVB du soleil sont la première source de vitamine D. Ces dernières ont une longueur d'onde de 280 à 320nm et constituent environ 2% du rayonnement UV global. Ce sont ces radiations qui provoquent les brûlures des coups de soleil (47). L'exposition aux UV solaires a été évaluée de façon directe et indirecte. Les méthodes directes incluent des dosimètres de radiations UV qui peuvent être incorporés dans des montres ou des bracelets. Les méthodes indirectes incluent des questionnaires d'auto-déclaration ou des agendas permettant d'évaluer l'exposition solaire (44).

Les UVB du soleil déclenchent la photolyse du précurseur de la vitamine D (ergostérol ou 7-dehydrocholesterol) dans la membrane des kératinocytes de la peau en pré-vitamine D3. Le précurseur de la vitamine D est un dérivé du cholestérol ; la capacité de production de la vitamine D dépend de la concentration sanguine de cholestérol total. La photolyse est réalisée dans la couche la plus profonde de la peau (47). La pré-vitamine D atteint une concentration maximale dans la peau en quelques heures. La quantité de pré-vitamine D formée est limitée à 12-15% de la quantité de 7-dehydrocholesterol de départ, et cela malgré une irradiation prolongée au soleil (44).

Une fois la pré-vitamine D formée, elle est convertie sur une période de 3 jours en vitamine D3 par la température de la peau (29). Afin de prévenir l'accumulation de quantités toxiques de vitamine D provenant de la synthèse cutanée, il est possible que la vitamine D3 subisse des photoconversions pour former des dérivés inactifs. Inversement, ces photoconversions sont réversibles si la quantité de vitamine D décroît de façon trop importante (44).

b. L'alimentation

L'apport en vitamine D par l'alimentation devient essentiel si la production cutanée est insuffisante. La vitamine D contenue dans l'alimentation est faible. Cependant, la vitamine D est retrouvée dans les poissons gras tels que le saumon, le maquereau, la sardine mais également dans des huiles de poisson ou les œufs.

En effet, sur 1 228 aliments analysés, ceux qui contiennent le plus de vitamine D sont spécifiés dans le tableau 1 (48).

Aliment	Teneur de vitamine D (µg/100g)
Huile de foie de morue	250
Foie de morue	54,3
Hareng	13 à 22
Maquereau, sardine, thon	4 à 12
Saumon	2,5 à 8,7
Œuf (jaune)	1,5 à 3,25
Beurre	0,6 à 1,1

Tableau 1 : Teneur en vitamine D des aliments

Ainsi, une cuillère à soupe d'huile de foie de morue contient 400 à 1 200 UI (Unité Internationale). Il s'agit d'une supplémentation d'appoint car elle contient une quantité importante de vitamine A qui peut avoir une toxicité non négligeable (29). De plus, une étude a montré que le saumon sauvage contient en moyenne 500 à 1000 UI de vitamine D pour 100 g alors que le saumon d'élevage en contient environ 100 à 250 UI pour 100 g (49). En Suède, l'ingestion de 130 g de poisson gras, 2 à 3 fois par semaine, entraîne la croissance du taux de vitamine D de 25 nmol/L. Le mode de cuisson du poisson aura également un impact sur la quantité finale de vitamine D (29). De même, les champignons sauvages sont une source naturelle en vitamine D₂ ; ils en contiennent environ 13-30 µg/100g de champignon frais. Les champignons de culture ne contiennent pas une quantité importante en vitamine D₂ puisqu'ils sont cultivés à l'obscurité (44). A noter que 1 µg de vitamine D équivaut à 40 UI soit 1 mg équivaut à 40 000 UI (42).

Les apports en vitamine D moyens varient dans les différents pays d'Europe en fonction de l'âge, du sexe ou des habitudes de suppléments. L'apport en vitamine D par l'alimentation a été évalué, en 2010, dans 10 pays européens chez des adultes âgés de 35 à 74 ans. L'apport journalier moyen en vitamine D est de 4,8 µg/jour pour les hommes et de 3,3 µg/jour pour les femmes. Les suédois présentent un apport environ 80% supérieur à la moyenne européenne. Plus récemment, en 2012, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) a analysé les apports nutritionnels en vitamine D dans 12 pays européens. Les apports moyens de l'alimentation varient de 1,1 µg/jour (Espagne : femmes de 18 à 64 ans) à 8,2 µg/jour (Finlande : hommes de 25 à 74 ans). Lorsque la supplémentation est ajoutée à l'alimentation, les apports en vitamine D varient de 3,1 µg/jour (Irlande : femmes de 18 à 35 ans) à 23,5 µg/jour (Norvège : hommes de 16 à 79 ans) (50).

Aux Etats-Unis, certains aliments sont enrichis en vitamine D comme le lait (9,6 µg/L), les céréales, les yaourts, les fromages, le jus d'orange ou encore la margarine. L'ajout de vitamine D dans les laits pour nourrissons est obligatoire (44) (47). Le lait maternel ne contient pas suffisamment de vitamine D pour prévenir le rachitisme même si la mère prend des suppléments (51).

En Europe, la réglementation (Règlement (CE) no1925/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006) permet, depuis 2006, d'ajouter de la vitamine D2 ou D3 dans tous les aliments. En France, l'arrêté du 11 octobre 2001 a permis l'utilisation de la vitamine D dans les produits laitiers frais et dans le lait. Un deuxième arrêté du 8 octobre 2004 a autorisé l'enrichissement en vitamine D3 des huiles végétales (42). Bien que dans les pays scandinaves, l'ingestion de poissons gras soit relativement élevée, des politiques de supplémentation et de fortification des aliments ont été mises en place. La Suède a commencé, comme la Finlande, à fortifier le lait dans les années 1990. Depuis 2007, tous les aliments fortifiés ou les compléments alimentaires contiennent de la vitamine D. La fortification en vitamine D de 3,8 à 5,0 µg/L de tous les laits est obligatoire (50). Ainsi, en Suède, la consommation de 300 g de produits laitiers enrichis en vitamine D par jour permet d'augmenter la concentration sanguine en vitamine D de 11 nmol/L (29). Ceci est une source importante en vitamine D pour la population suédoise. La margarine et les matières grasses que l'on peut tartiner doivent contenir un taux en vitamine D de 7,5 à 10 µg/100g. Ainsi, en Suède, les aliments qui contribuent significativement à un apport en vitamine D sont les aliments fortifiés et les poissons gras tels que le saumon, le hareng (50).

Une méta-analyse de 16 études mondiales randomisées contrôlées a permis d'évaluer l'efficacité de la fortification des aliments. Les aliments fortifiés en vitamine D augmentent les concentrations sanguines de vitamine D de façon dose-dépendante. Un apport individuel moyen d'environ 11 µg/jour de vitamine D apporté par de la nourriture fortifiée augmente la concentration sanguine de vitamine D de 19,4 nmol/L. Ainsi, l'augmentation de la concentration de vitamine D circulante est de 1,2 nmol/L pour chaque µg ingéré (50).

c. La supplémentation

La vitamine D peut également être présente sous forme de supplémentation : médicament ou complément alimentaire. Il est ainsi possible de trouver des spécialités contenant de la vitamine D2 ou de la vitamine D3 à des doses variées (42).

Il existe un gradient nord-sud concernant l'utilisation de compléments alimentaires : la consommation est plus importante dans les pays de l'Europe du Nord. De même, les femmes consomment davantage de compléments alimentaires que les hommes (50).

En 2005, Calvo *et al.* a analysé la contribution de l'alimentation, de la fortification des aliments et de la supplémentation dans l'apport global en vitamine D. Il a conclu que les compléments alimentaires peuvent contribuer à hauteur de 6 à 47% dans l'apport moyen total en vitamine D (50).

d. Apports nutritionnels conseillés en vitamine D

La synthèse cutanée couvre 90% des besoins en vitamine D par l'exposition au soleil, pour la plupart des individus. Ces besoins varient en fonction de l'âge (1).

Les besoins quotidiens en vitamine D sont basés sur le contenu en vitamine D d'une cuillère à café d'huile de poissons correspondant à une quantité suffisante pour prévenir le rachitisme chez l'enfant. Une cuillère à café d'huile de poissons contient au minimum 400 UI de vitamine D, l'équivalent de 10 µg (41). Il faudrait consommer quotidiennement 1 cuillère et demie d'huile de foie de morue ou 20 sardines, ou encore 22 œufs durs pour couvrir nos besoins journaliers en vitamine D (46). Bien que la vitamine D soit stockée à la fin de l'été, les stocks ne permettent pas de maintenir les concentrations de vitamine D d'automne durant tout l'hiver. A ce titre, un complément minimum en vitamine D3 de 12,5 µg/jour est nécessaire (41).

La majorité des pays a augmenté les valeurs de référence en vitamine D pour les personnes âgées, prenant en compte la réduction de la capacité de synthèse de cette hormone. L'Institut de Médecine aux Etats-Unis a augmenté les apports nutritionnels recommandés en 2010. Il recommande donc 15 µg/jour pour les enfants et les adultes de moins de 70 ans. Pour les personnes âgées de plus de 70 ans, la quantité recommandée est de 20 µg/jour (52).

Au Royaume-Uni, le comité scientifique consultatif sur la nutrition (SACN) a proposé, en juillet 2015, une prise quotidienne de 10 µg de vitamine D comme apport nutritionnel de référence pour l'intégralité de la population âgée de plus de 4 ans. Pour les enfants de moins de 4 ans, les données ne sont pas assez nombreuses pour définir un apport nutritionnel de référence. Cependant, un apport sans danger de 8,5 à 10 µg/jour est proposé pour les enfants de moins de 1 an et de 10 µg/jour pour ceux entre 1 et 4 ans (44).

En France, les apports nutritionnels conseillés en vitamine D par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) datent de 2001. Ils sont de 5 µg/jour (200 UI/jour) chez les adultes et les enfants de plus de 3 ans et de 10 à 15 µg/jour (400 - 600 UI/jour) chez les personnes âgées. Ils ont été définis en considérant que la synthèse cutanée couvre 50 à 70% des besoins quotidiens (53). L'Académie nationale de médecine française définit, en 2012, des apports quotidiens recommandés en vitamine D allant de 600 à 1 000 UI/jour chez l'enfant, de 800 à plus de 1 500 UI chez l'adulte et de 800 à 1 000 UI/jour chez la femme enceinte ou allaitante (54).

En Suède, depuis 2012, les besoins recommandés sont supérieurs à ceux de la France : 10 µg/jour (400 UI/jour) pour tous les enfants et les personnes de moins de 75 ans. Pour les personnes âgées de plus de 75 ans et celles avec une exposition faible au soleil, l'ingestion recommandée est de 20 µg/jour (800 UI/jour) (55).

e. Dose toxique

Il est possible, à fortes doses, d'observer une toxicité de la vitamine D. Cette intoxication est rare mais peut être retrouvée lorsqu'une supplémentation est réalisée à des doses trop importantes (42). La recherche n'a pas encore fourni assez d'information pour comprendre la toxicité potentielle de fortes doses de vitamine D (56).

En effet, la conversion du 7-dehydrocholesterol en pré-vitamine D3 dans la peau est régulée et peut conduire à des formes inactives donc une exposition prolongée au soleil ne conduit pas à une production excessive en vitamine D. Cela signifie que l'augmentation de l'exposition au soleil n'augmente pas proportionnellement la quantité de vitamine D fabriquée (29).

L'intoxication en vitamine D est observée avec des doses de 250 µg/jour ce qui augmente la concentration en vitamine D dans le sang d'au moins 150 ng/mL soit 374 nmol/L (47). A fortes doses, la vitamine D conduit à une hypercalcémie (>2,6 mmol/L) qui est causée par l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium et la mobilisation du calcium présent dans l'os. Les symptômes d'hypercalcémie sont anorexie, nausées, polyurie, constipation, perte de poids, fatigue, céphalées, calcifications rénales et vasculaires, hypertension et anémie. En présence d'une intoxication sévère, l'hypercalcémie peut entraîner une insuffisance rénale et cardiaque pouvant conduire au coma ou au décès (42). Pour voir apparaître cette hypercalcémie, il faudrait plusieurs jours ou plusieurs semaines de traitement à 100 000 UI/jour (100 fois la posologie recommandée) (57).

2. Pharmacocinétique de la vitamine D

a. Absorption de la vitamine D

La vitamine D étant très liposoluble, elle diffuse passivement de la lumière de l'intestin grêle dans les entérocytes au sein de micelles formées par les acides biliaires. La proportion de vitamine D absorbée est de 50 à 80% de la dose ingérée. La vitamine D est incorporée dans les chylomicrons et absorbée au niveau de l'intestin grêle par le système lymphatique. La vitamine D entre ainsi dans la circulation sanguine par le canal thoracique (51). Les troubles de malabsorption intestinale peuvent réduire l'absorption de la vitamine D due à une diminution de la capacité d'absorber les lipides.

b. Métabolisme de la vitamine D

La vitamine D2 d'origine végétale et la vitamine D3 apportée par le soleil ou l'alimentation possèdent le même métabolisme. (47) Un polymorphisme génétique affecte le métabolisme de la vitamine D et pourrait jouer un rôle dans la variabilité interindividuelle du statut en vitamine D (56).

La vitamine D, dont la demi-vie est d'environ 4 à 6 heures, circule dans le sang grâce à la protéine appelée Vitamine D Binding Protein (DBP) (42). Cette protéine, une α-globuline, a une affinité inférieure pour la vitamine D2 par rapport à la 25(OH)D3 et la 1,25(OH)₂D3 (58).

Le métabolisme complet de la vitamine D est représenté sur la figure 4.

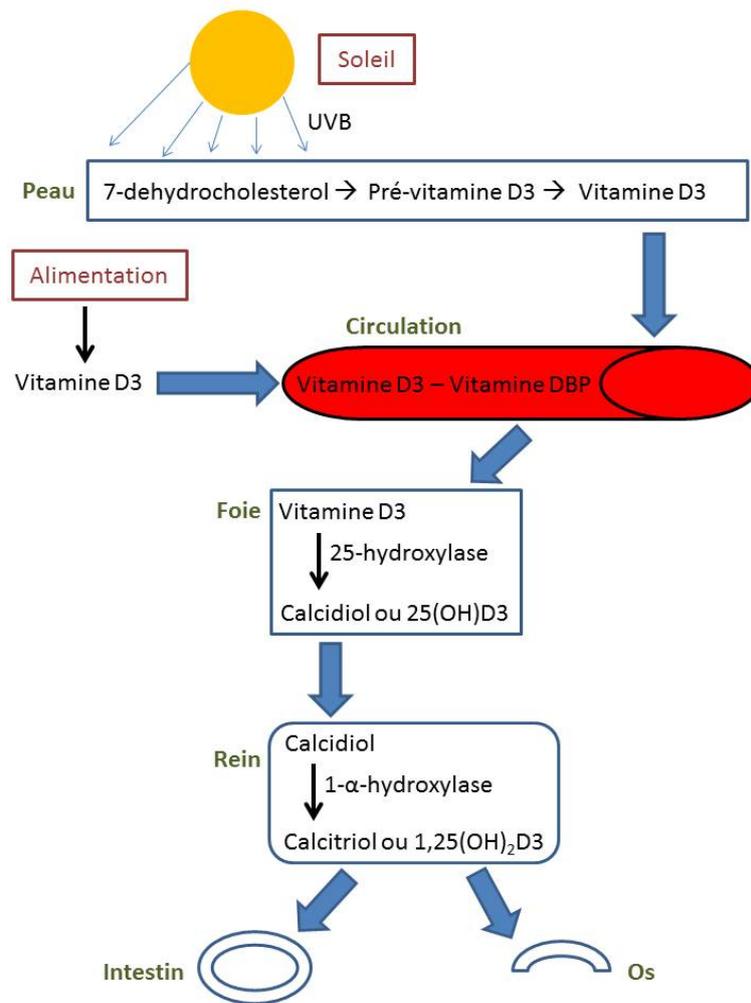


Figure 4 : Schéma du métabolisme de la vitamine D

Pour être active, la vitamine D doit subir deux hydroxylations. La première, réalisée par la 25-hydroxylase, a lieu dans le foie et permet d'obtenir le dérivé 25(OH)D (calcidiol ou calcifédiol) (47) (59). L'activité 25-hydroxylase (CYP450) a été retrouvée dans la partie microsomiale des cellules du foie mais aussi dans les mitochondries. La CYP2R1 présente dans les mitochondries est le responsable majeur de la synthèse du 25(OH)D. Cependant, les CYP272A, CYP2J3 et CYP3A4 peuvent aussi activer cette hydroxylation (45). La demi-vie de ce dérivé est environ d'environ 3 semaines (41). En cas d'insuffisance hépatique sévère, la sécrétion du 25(OH)D cesse (60).

L'endocytose du complexe 25(OH)D/DBP via la mégaline (récepteur des lipoprotéines de faible densité) est une des voies d'entrée dans la cellule du tube contourné proximal (45). Le processus d'endocytose est facilité par la cubiline qui séquestre le complexe à la surface des cellules (44).

La deuxième hydroxylation se produit au niveau de la membrane interne des mitochondries des cellules du tube proximal du rein grâce à la 1-α-hydroxylase (CYP27B1) et génère les

dérivés $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (calcitriol, forme active) et $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, $25,26(\text{OH})_2\text{D}$ (formes inactives) (45) (59). Ce métabolite correspond à la forme hormonale de la vitamine D et est le plus actif des dérivés (45). Il possède une demi-vie courte d'environ 4 heures (41). En cas d'insuffisance rénale sévère, la sécrétion du $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ cesse (60).

De nombreux tissus dans le corps possèdent les enzymes permettant de produire le dérivé $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tels que le cerveau, le colon, la prostate, le placenta, les seins, les glandes parathyroïdes, les os, la peau (61). Cette production extra-rénale n'augmente pas généralement la concentration sanguine de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ mais permettrait d'assurer localement un apport en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ à des cellules proches dans le cadre de communication autocrine/paracrine (45).

c. Régulation du métabolisme de la vitamine D

La synthèse du $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est régulée par des taux croissants de parathormone (PTH) en répondant eux-mêmes à de faibles concentrations du calcium dans le sang (calcémie). La PTH stimule l'expression génique de la $1-\alpha$ -hydroxylase. En cas d'insuffisance en vitamine D, l'absorption du calcium au niveau de l'intestin est diminuée ce qui entraîne une diminution de la calcémie. Cette diminution conduit à une production de PTH. De faibles taux en phosphate peuvent aussi conduire à la synthèse de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (42).

A l'inverse, le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), sécrété par les ostéocytes en réponse à une augmentation de la concentration du phosphate dans le sang, inhibe la production du $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ lui-même a un rétrocontrôle négatif sur sa propre production en inhibant l'enzyme $1-\alpha$ -hydroxylase et en activant la 24 -hydroxylase (CYP24) qui transforme le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ (forme inactive soluble dans l'eau qui est excrétée par la bile) (42).

Les différents facteurs régulant le métabolisme de la vitamine D sont représentés sur la figure 5 :

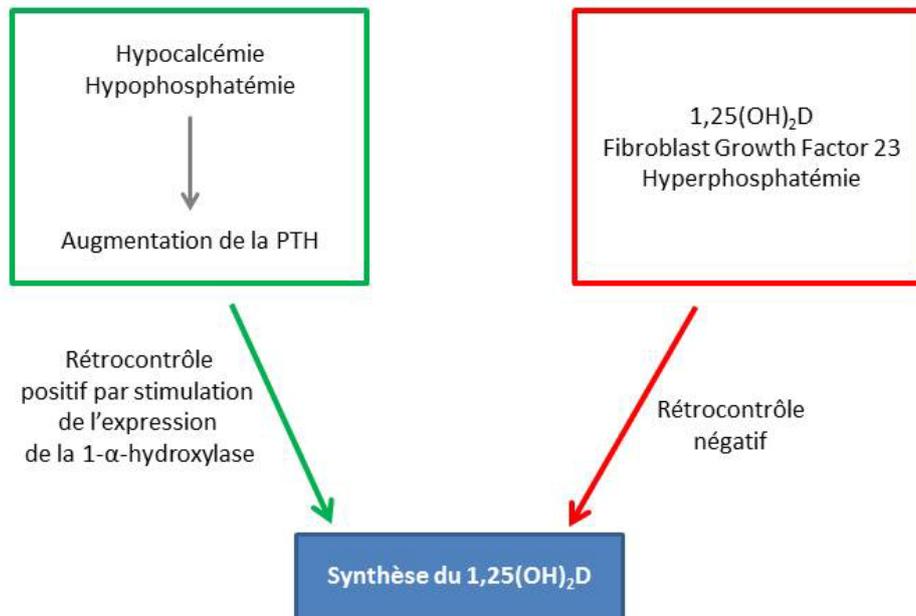


Figure 5 : Régulation du métabolisme de la vitamine D

d. Stockage et élimination de la vitamine D

Une partie de la vitamine D, sous sa forme de réserve 25(OH)D, peut être stockée dans le tissu adipeux et cela grâce à sa nature liposoluble. Elle peut être stockée également dans le foie, le muscle (42). La vitamine D sera libérée durant l'hiver lorsqu'elle ne peut pas être produite (62).

Le catabolisme du 1,25(OH)₂D plasmatique est réalisé par la CYP24A1 qui le transforme en 1,24-25(OH)₃D. Ce mécanisme correspond à la première étape de l'élimination de la vitamine D qui conduit à l'acide calcitroïque (forme inactive). La CYP24A1 peut également hydroxyler le 25(OH)D en 24,25(OH)₂D. L'élimination de la vitamine D et des métabolites est effectuée par voie fécale : sous forme hydrosoluble (métabolites) ou sous forme non transformée (45).

3. Facteurs influençant la synthèse de vitamine D

a. Facteurs internes

a.1. Pigmentation de la peau

La quantité synthétisée de vitamine D dépend de plusieurs facteurs tels que la surface de la peau exposée ou la pigmentation de la peau. Cette pigmentation, due à la mélanine, représente un écran solaire efficace et naturel qui peut réduire la synthèse de la vitamine D de 99%, ce qui est similaire à l'application d'une crème solaire avec un indice de protection égal à 15 (47). Ainsi, les personnes avec une peau très claire sont adaptées à un ensoleillement faible et c'est chez eux qu'une production en vitamine D avec une efficacité maximum est retrouvée

en comparaison avec les personnes ayant une peau bronzée ou plus foncée (29). Les personnes avec une peau mate devront donc s'exposer pendant une période plus longue au soleil afin de synthétiser la même quantité de vitamine D qu'une peau claire. Il est à noter qu'une fois la synthèse journalière effectuée par exposition solaire, l'effet bénéfique du soleil n'est plus présent et seul l'effet toxique reste, ce qui peut lors d'expositions prolongées et répétées entraîner un mélanome (63).

a.2. L'âge

La peau des personnes âgées de 70 ans étant plus fine, elle synthétise quatre fois moins bien la vitamine D que la peau d'une personne de 20 ans (46). De plus, la quantité de 7-dehydrocholesterol dans la peau diminue avec l'âge. Enfin, les fonctions rénales et hépatiques des sujets âgés sont souvent diminuées ce qui pourrait altérer le métabolisme de la vitamine D. Ceci pourrait expliquer les faibles concentrations en vitamine D observées chez les personnes âgées (44).

a.3. La physiologie et la pathologie

La masse grasse, stockant la vitamine D, affecte la biodisponibilité de la vitamine D ; les personnes en surpoids ont un taux de vitamine D diminué (64). Les pathologies digestives (maladie de Crohn ou maladie cœliaque) influencent négativement la concentration en vitamine D (60). La concentration plasmatique de vitamine D diminue en réponse à une inflammation aiguë (44).

En plus de ces facteurs, il existe une variabilité interindividuelle de la concentration de la vitamine D dans le sérum. Ceci a été suggéré par des études réalisées au sein de familles. Il est possible de présenter des mutations de gènes impliqués dans le métabolisme de la vitamine D qui conduisent à une déficience de cette hormone. Ainsi, des mutations des gènes codant pour le CYP27B1 ou le récepteur de la vitamine D ont été observées (44).

b. Facteurs externes

La synthèse de vitamine D dépend de facteurs externes tels que (42) :

- L'heure de la journée, la saison, la latitude : influencent la quantité d'UV qui atteint la peau,
- L'utilisation de crèmes solaires ou non,
- Le port de vêtements qu'il soit pour des raisons médicales, sociales, culturelles ou religieuses.

b.1. Latitude

Dans l'hémisphère nord, les concentrations sériques en vitamine D suivent un cycle saisonnier avec une diminution en hiver. Les concentrations les plus basses sont retrouvées de janvier à mars et celles les plus importantes au début de l'automne (65). En dehors des latitudes équatoriales (entre 42°N et 42°S), et durant l'hiver, la production de vitamine D est quasi-nulle. En effet, plus l'angle des rayons solaires par rapport à la Terre est faible, plus le

rayonnement du soleil traverse obliquement la couche d'ozone, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption des UVB (66). Les UVB permettant la synthèse de vitamine D ne sont présents en France qu'environ 6 mois dans l'année (entre avril et octobre à Paris par exemple) ; ce n'est donc que durant cette période que la synthèse cutanée de vitamine D3 est possible (41). A Rome (latitude 41,9°), la synthèse de la vitamine D3 cesse de novembre à février (67). L'apport alimentaire de vitamine D prend un rôle plus important lorsque l'exposition au soleil est faible (68).

b.2. Conditions climatiques

La température peut aussi jouer un rôle dans la synthèse de vitamine D. Lorsque la température est basse, les personnes se couvrent davantage ou sont découragées à aller à l'extérieur. Une couverture nuageuse importante peut atténuer les UVB jusqu'à 99% dans certaines situations. La neige peut réfléchir jusqu'à 95% des UVB. En fonction de l'altitude, la synthèse de vitamine D sera plus ou moins importante : les UVB augmentent d'environ 7% pour chaque km gagné en altitude sous un ciel dégagé (66).

b.3. Pollution

La pollution également est un facteur externe qui joue un rôle non négligeable sur la synthèse de vitamine D en fonction du lieu d'exposition aux rayons du soleil. Les habitants des villes sont exposés à des taux d'ozone trois fois plus élevés par rapport aux personnes habitant en milieu rural. L'ozone absorbe les UVB diminuant ainsi la synthèse de la vitamine D (29) (60).

b.4. Mode de vie

De plus, les modes de vie changent. En général, les personnes passent de moins en moins de temps à l'extérieur. Les enfants aux Etats-Unis, par exemple, passent seulement 30 minutes/jour à l'extérieur pendant les weekends et quelques minutes pendant la semaine (66). La carence en vitamine D est très fréquente dans les endroits les plus ensoleillés du monde chez les enfants et les adultes du fait de la couleur de peau ou d'un excès de protection vestimentaire (religieux ou simple protection solaire) (61). En France, l'horaire d'exposition permettant la meilleure synthèse en vitamine D est entre 10h00 et 15h00 (65).

b.5. Prise médicamenteuse

La prise de médicaments tels que les antiépileptiques, les anticonvulsivants, les glucocorticoïdes peut entraîner une carence en vitamine D (61). Les personnes suivant des régimes végétariens également ont davantage tendance à avoir un taux en vitamine D amoindri (50).

4. Actions de la vitamine D

a. Récepteur de la vitamine D

Les actions biologiques de la vitamine D sont médiées par le récepteur nucléaire à la vitamine D (VDR). Ce récepteur appartient à la famille des récepteurs des hormones stéroïdes/thyroïdes. Il agit comme un facteur de transcription dépendant d'un ligand. Ce récepteur a été retrouvé dans différentes cellules de l'intestin, des os, des reins, du cerveau, de la

prostate, du sein ou de la glande parathyroïde. Plus récemment, le récepteur de la vitamine D a été identifié dans la majorité des cellules immunitaires (monocytes, macrophages, lymphocytes T et B) (62) (69).

Le récepteur couplé à son ligand va dans le noyau de la cellule et se couple à son tour au récepteur X des rétinoïdes (RXR). Le complexe RXR-VDR-1,25(OH)₂D se lie à l'ADN sur des sites appelés « éléments de réponse à la vitamine D » (VDRE). Ces sites, des séquences répétées de 6 nucléotides séparés par 3 bases, sont localisés à proximité des régions promoteurs des gènes dont l'expression est activée ou réprimée modulant ainsi la production de nombreuses protéines (70).

b. Actions sur le calcium et le phosphore

Chez les enfants et les adolescents, la vitamine D est nécessaire pour permettre au squelette de croître rapidement et de se consolider. Chez les adultes, cette hormone permet de maintenir les os sains (44).

La vitamine D active, 1,25(OH)₂D, a un rôle majeur sur le système phospho-calcique, en agissant sur l'intestin et l'os (Fig. 6).

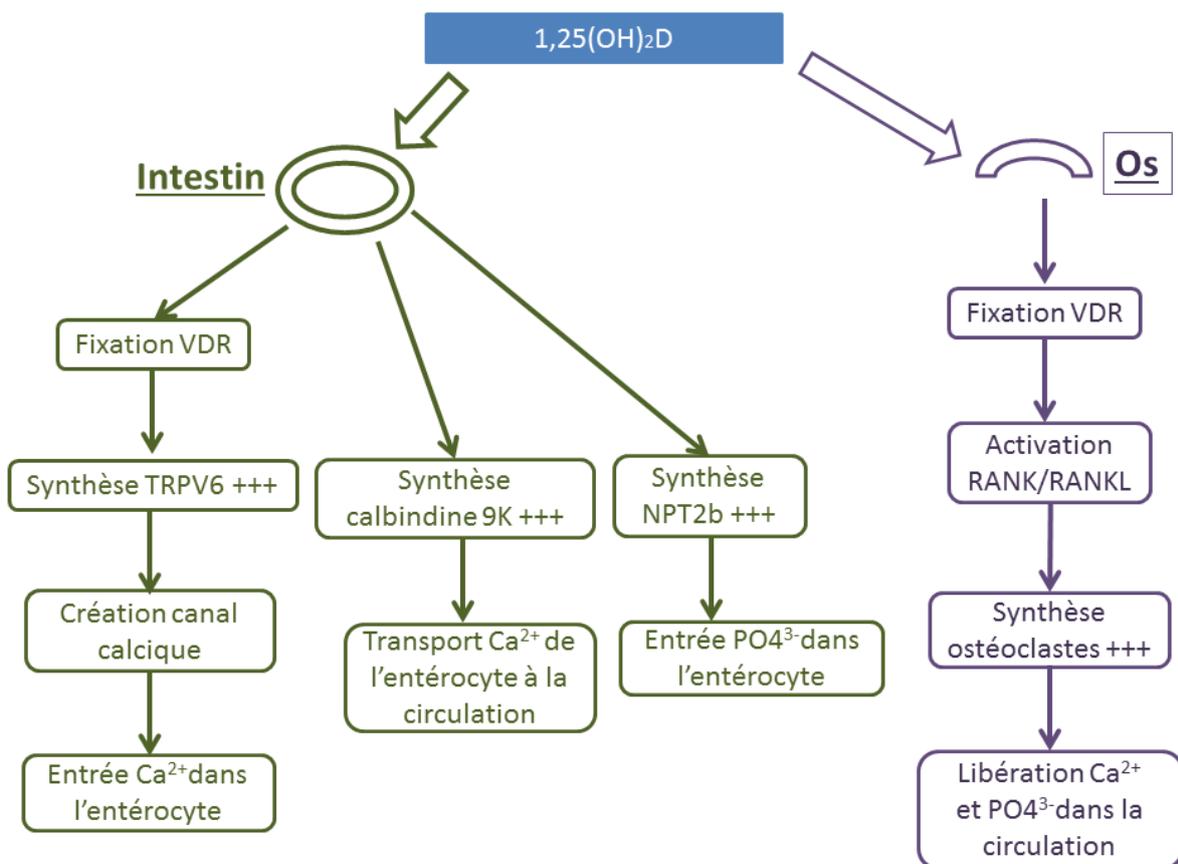


Figure 6 : Schéma de l'action du 1,25(OH)₂D dans la régulation calcium - phosphate

Le 25(OH)D joue également un rôle au niveau du tube digestif sur l'absorption intestinale du calcium qui reste moins important que l'action du 1,25(OH)₂D (60). La vitamine D contribue à la fixation du calcium dans les os et permet une meilleure minéralisation osseuse par (29) (60) :

- Action directe sur les cellules de l'intestin et de l'os pour permettre l'absorption du calcium et du phosphate puis l'incorporation dans l'os,
- Action indirecte après fixation sur ses récepteurs, pour activer des gènes impliqués dans la production de la trame de l'os (gène de l'ostéocalcine, la principale protéine de la trame osseuse après le collagène).

Le dérivé 1,25(OH)₂D produit par les reins entre dans la circulation pour rejoindre sa cible principal l'intestin et les os où il interagit avec les récepteurs de la vitamine D afin d'accroître l'absorption intestinale et rénale du calcium et mobiliser les ostéoclastes (61).

Dans la cellule intestinale, la 1,25(OH)₂D induit la production de la protéine TRPV6 qui crée un canal calcique au niveau de la bordure en brosse apicale de l'entérocyte ce qui permet l'entrée de calcium dans la cellule. Le 1,25(OH)₂D induit également la synthèse de la calbindine 9K qui transporte le calcium de l'entérocyte à la circulation et de la protéine NPT2b qui agit comme co-transporteur sodium-phosphate et favorise ainsi l'entrée de phosphate dans l'entérocyte (70). La 1,25(OH)₂D induit également la synthèse de FGF23 par les ostéocytes ce qui augmente l'excrétion de phosphate dans le rein et empêche ainsi l'accumulation de phosphate dans le corps (44).

Ce phénomène est majeur lorsque les apports calciques ou phosphorés sont bas ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (hyperparathyroïdie...) (70). L'absorption du calcium au niveau de l'intestin augmente proportionnellement à la concentration en vitamine D. L'absorption est maximale, à un plateau d'environ 30 ng/mL de calcium, pour une concentration en vitamine D au-delà de 80 nmol/L (65). Sans vitamine D, 10 à 15% du calcium et 60% pour le phosphate seraient absorbés. L'interaction de la vitamine D avec son récepteur augmente l'efficacité de l'absorption intestinale du calcium de 30 à 40% et celle du phosphore d'environ 80%. La PTH favorise la réabsorption tubulaire du calcium (29).

La vitamine D agit également directement sur l'os en se fixant à son récepteur présent dans les ostéoblastes. Le couple récepteur-ligand active le système RANK/RANKL qui augmente la synthèse des ostéoclastes qui conduiront à la libération du calcium et du phosphore dans la circulation (46).

Le 1,25(OH)₂D exerce un rétrocontrôle négatif de la synthèse de PTH par les parathyroïdes ce qui limite l'hyperplasie des glandes parathyroïdes lors d'une hyperparathyroïdie (70).

Une étude basée sur 6 études incluant 1 237 patientes a montré que la vitamine D permet de réduire de 22% le risque de chute. Ces études confirment que la réduction du risque de chute est observée à partir d'une dose en vitamine D de 800 UI/jour, pour des concentrations

sériques d'environ 75 nmol/L (65). Une concentration moyenne en vitamine D de 75 à 100 nmol/L réduit le risque de fractures de 23 à 26% et une concentration de 61 à 90 nmol/L réduit le risque de chutes de 22% (71) (72). Si l'observance au traitement est supérieure à 80%, l'apport de 80 UI de vitamine D et de 1 200 mg de calcium par jour diminue le risque de fracture de 24% (65).

c. Actions non calcémiques

Les effets non osseux de la vitamine D semblent avoir besoin d'un niveau de réserves de la vitamine plus important que celui nécessaire pour les effets calciques (45).

c.1. Actions sur le système immunitaire et les tumeurs

- Sur l'immuno-modulation

Le métabolite 1,25(OH)₂D possède une activité immuno-modulatrice sur les macrophages, les monocytes et les lymphocytes T et B activés (73).

La vitamine D favorise la différenciation des macrophages (65). Concernant les monocytes et les macrophages, la vitamine D stimule leurs activités de phagocytose, de cytotoxicité, de mycobactéricidie. Elle protège ces cellules des altérations engendrées par le choc thermique en entraînant l'augmentation de la synthèse de la protéine de choc thermique. La vitamine D stimule également leur synthèse de radicaux libres H₂O₂ (45). De plus, le 1,25(OH)₂D induit la synthèse de cathélicidine qui agit comme un antibiotique naturel permettant de détruire les agents infectieux. Cette synthèse se produit dans les macrophages et monocytes. Ce mécanisme explique en partie la fréquence des cas de tuberculose chez les personnes avec un taux bas de vitamine D (65) (70).

Le 1,25(OH)₂D modifie la sécrétion de cytokines (46) (74) (70) :

- Augmentation de l'IL-4, IL-5 qui éliminent les parasites extracellulaires,
- Inhibition de l'IL-6 qui joue un rôle important dans l'inflammation.

Le 1,25(OH)₂D stimule la différenciation des kératinocytes en phase terminale et diminue l'inflammation et l'infiltration des lymphocytes T. En pratique, ce dérivé est utilisé pour traiter le psoriasis (62) (45). De plus, le rayonnement UVB qui conduit à la synthèse de vitamine D améliore certaines maladies de peau en plus du psoriasis telles que l'eczéma, le vitiligo et autres démangeaisons. Sous contrôle médical, des doses thérapeutiques d'UVB sont ainsi administrées (29).

L'étude des data de suivi de femmes tirées de 2 cohortes montre qu'un apport en vitamine D d'au moins 400 UI/jour est lié à une réduction du risque de développer une sclérose en plaque de 41% (65).

Chez l'animal, il a été montré que l'administration de doses pharmacologiques du 1,25(OH)₂D ou d'un de ses analogues moins hypercalcémiant permettaient de prolonger la survie d'hétéogreffes de cœur, de peau, d'îlots de Langerhans (45).

L'intégralité des connaissances accumulées sur les propriétés immuno-modulatrices du dérivé 1,25(OH)₂D permet de comprendre l'enjeu que représente cette molécule dans le développement de thérapies dans les maladies auto-immunes et des rejets de greffes.

- Sur l'immuno-suppression

Le 1,25(OH)₂D possède aussi des effets immunosuppresseurs. Le 1,25(OH)₂D modifie la sécrétion de cytokines (65) (45):

- Augmentation de l'IL-10, TGFβ qui suppriment l'activité des lymphocytes B et de certains types de lymphocytes T,
- Avec la présence de l'IL-4, diminution de la synthèse d'IL-12 impliquée dans la différenciation des lymphocytes T,
- Diminution de la synthèse de l'IL-2, INFγ qui diminuent la prolifération des lymphocytes T.

Le 1,25(OH)₂D conduit à la diminution de la capacité des monocytes et des macrophages à activer les lymphocytes T et entraîne le recrutement de lymphocytes T moins répondeurs et moins spécifiques (45).

Ce dérivé diminue également la synthèse de la cellule tueuse (natural killer) (45).

Les différentes actions sur le système immunitaire de la vitamine D sont résumées sur la figure 7 :

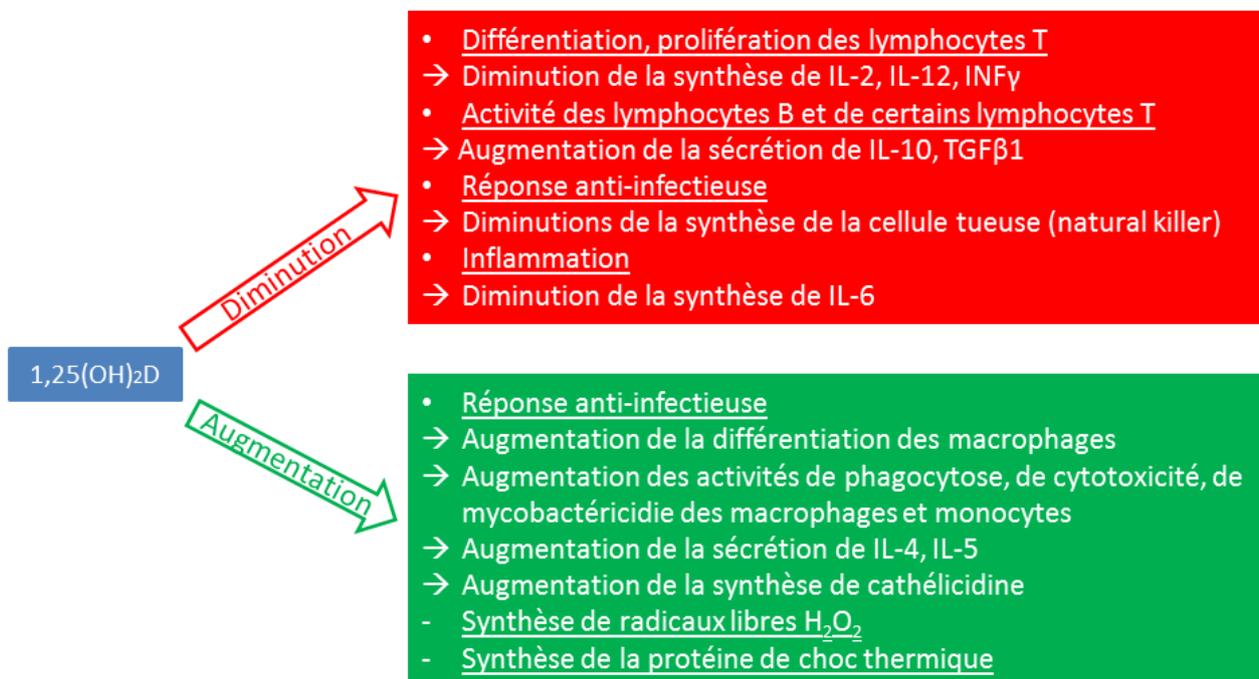


Figure 7 : Schéma des actions sur le système immunitaire du 1,25(OH)₂D

- Sur les tumeurs

La production locale du 1,25(OH)₂D dans le colon, la prostate ou les seins permet de réguler jusqu'à 200 gènes qui interviennent dans le contrôle de la prolifération cellulaire, de la

différenciation, de l'apoptose des cellules saines et cancéreuses et de l'angiogenèse. La régulation de ces gènes pourrait diminuer le risque de transformation des cellules saines en cellules malignes. Il a été montré que le dérivé 1,25(OH)₂D diminue la prolifération des cellules saines et cancéreuses, induit la différenciation terminale des cellules tumorales, induit l'apoptose et diminue l'angiogenèse (62) (61).

Il a été observé qu'une administration de vitamine D, chez l'animal entraîne une diminution de la taille et de la vascularisation des tumeurs. La vascularisation des tumeurs étant elle-même un signe de gravité du cancer (63). Chez l'animal, le 1,25(OH)₂D et certains de ses analogues diminuent de 20 à 90% le volume de tumeurs du sein, du colon, d'ostéosarcomes et de mélanomes et d'environ 50% leur fréquence de survenue. De plus, chez des souris présentant une leucémie myéloïde, ces molécules entraînent un prolongement d'environ 30% de la durée de survie et d'un triplement du taux de cette survie (45). De nombreuses études ont montré que les personnes qui présentaient les apports les plus importants ou qui avaient les plus fortes concentrations de vitamine D avaient un risque relatif de cancers colorectaux, de la prostate, du pancréas, du poumon significativement plus faible que les personnes qui avaient des concentrations basses en vitamine D (70). Une cohorte de 25 620 volontaires suivie pendant 8 ans montre qu'une concentration en vitamine D supérieure à 50 nmol/L est associée à une réduction de risque de cancer colorectal. La diminution du risque de cancer du sein et colorectal est de 50% pour des taux en vitamine D respectivement plus importants que 130 nmol/L et 82,5 nmol/L (65). Une étude réalisée par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) a montré une diminution de 25% du risque de cancer du sein chez les femmes ayant les concentrations sériques les plus élevées en vitamine D (>27,0 ng/mL) (75).

c.2. Autres actions

Sur la mortalité

Une méta-analyse de 18 essais randomisés (12 études avec placebo et 6 études ouvertes) incluant plus de 57 000 patients a été publiée en 2007. Un total de 4 777 décès a été recensé, incluant toutes causes, sur une période moyenne ajustée pour l'étude de 4,7 ans. La méta-analyse a conclu à une diminution du risque de mortalité de 7% chez les personnes prenant un apport régulier de vitamine D entre 300 et 2 000 UI/jour (moyenne de la méta-analyse : 528 UI/jour) (76). Une méta-analyse plus récente, publiée en 2014, incluait les données de 8 études de cohorte prospectives d'Europe et des Etats-Unis. 26 018 hommes et femmes âgées de 50 à 79 ans étaient analysés. Durant le suivi, 6 695 décès ont été relevés (2 624 décès dus à une maladie cardiovasculaire et 2 227 dus à un cancer). Lorsque le quintile le plus bas de 25(OH)D était comparé au plus élevé, le risque ratio était de 1,57 (95%) toute cause confondue (77). En 2012, le rapport de la coopération nordique estime qu'il existe des éléments convaincants sur l'association supplémentation en vitamine D et calcium et la réduction de la mortalité totale (surtout lorsque les concentrations en vitamine D sont inférieures à 30-50 ng/mL).

(51) Néanmoins, une revue systématique de 56 essais randomisés a montré que la supplémentation par la vitamine D seule n'affecte pas la mortalité totale (44).

- Sur les effets cardiovasculaires

Le dérivé $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibe la production de rénine dans le rein. Il existe un lien significatif entre une concentration basse de vitamine D et une augmentation de la tension artérielle (78). Une étude a montré qu'une exposition aux rayons UVB, pendant 3 mois, pendant laquelle les concentrations en vitamine D sont passées de 58 à 121 nmol/L pouvait réduire significativement la pression artérielle des personnes hypertendues. Une autre étude a montré qu'une administration, pendant 2 mois, de 1 200 mg de calcium et 800 UI/jour de vitamine D3 augmentait les concentrations en vitamine D de 25,7 à 64,8 nmol/L et permettait de réduire la pression artérielle (70). Enfin, selon une dernière étude, une concentration en vitamine D égale ou supérieure à 75 nmol/L réduit le risque d'infarctus du myocarde chez les hommes, une fois les facteurs confondants ajustés (65). La vitamine D est associée à moins d'athérosclérose. En effet, plus le taux de vitamine D est faible, plus les risques d'augmentation de l'épaisseur des artères ou de calcifications des vaisseaux sont nombreux (63).

- Sur les muscles

Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ agit sur les cellules musculaires en se couplant à son récepteur. Il possède un effet génomique avec l'augmentation de la surface des fibres musculaires de type II et augmente la disponibilité du calcium cytosolique, en activant la protéine kinase C, qui sera nécessaire à la contraction musculaire. L'expression de ces récepteurs musculaires qui lient la vitamine D décroît avec l'âge (65) (70). Le dérivé $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ accroît la contractilité du myocarde (62).

- Sur la détoxification du cerveau

Les métabolites de la vitamine D inhibent la synthèse de la forme inductible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS). Cette forme est présente dans les macrophages et participe à notre système immunitaire. Elle peut programmer l'apoptose des cellules. Les métabolites de la vitamine D augmentent les niveaux de glutathion. Ces deux actions suggèrent que la vitamine D joue un rôle dans les voies de détoxification du cerveau (79).

- Sur la production d'insuline

Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ présente un rôle dans la régulation de l'expression des calbindines responsables du contrôle du flux de calcium dans les cellules β du pancréas. Il a été mis en évidence qu'il existe une activité 1- α -hydroxylase dans les cellules β du pancréas qui suggère une régulation autocrine de la sécrétion d'insuline par le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Ainsi, ce dérivé augmente la production d'insuline (62) (45). Une étude finlandaise a mis en évidence, en 2001, que l'administration de vitamine D à une posologie de 2 000 UI/jour auprès de 10 366 enfants pendant leur première année diminue le risque de diabète de type I de 80% (suivi de 30 ans) (65).

B. Insuffisance en Vitamine D

1. Dosage de la vitamine D

Le dosage consiste à mesurer la concentration en vitamine D dans le sérum prélevé par une prise de sang (42). Aux Etats-Unis, il est actuellement possible de doser la vitamine D à partir d'un échantillon sanguin prélevé au niveau des petits vaisseaux sanguins du bout du doigt (à l'image du prélèvement chez les diabétiques). Ce test est facile à réaliser et moins agressif qu'une prise de sang (29). La concentration sérique en vitamine D est habituellement exprimée en nmol/L ou en ng/mL (2,5 nmol/L est équivalent à 1 ng/mL) (42).

L'évaluation du taux de vitamine D est réalisable à l'aide d'un immuno-essai ou en utilisant la spectrométrie de masse. Ces méthodes permettent le diagnostic d'une déficience en vitamine D. A ce titre, l'Académie Nationale de Médecine recommande qu'afin d'harmoniser les résultats des tests, une méthode de référence de dosage de la vitamine D soit développée en France (41).

Si les formes 1,25(OH)₂D₂ et D₃ sont les formes actives, ce sont les dérivés 25(OH)D₂ ou D₃ qui permettent le mieux d'évaluer le statut en vitamine D des patients car il s'agit de la forme prépondérante (59). En cas d'insuffisance en vitamine D, la 1,25(OH)₂D peut être normale ou élevée puisque le déficit stimule la 1- α -hydroxylase. Ainsi, il est possible d'avoir un individu possédant un taux élevé de 1,25(OH)₂D mais un taux bas de 25(OH)D. (65) Le 25(OH)D est donc le métabolite dosé dans le sang (47).

Le GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses) recommande depuis 2011 le dosage de la vitamine D afin de décider du traitement dans un certain nombre de situations (57) :

- Exposition solaire nulle ou quasi-nulle (personnes ne sortant pas ou avec une contre-indication à l'exposition solaire telle que lupus ou mélanome),
- Chutes à répétition,
- Ostéoporose avérée,
- Maladie favorisant l'ostéoporose,
- Médicaments inducteurs d'ostéoporose (corticothérapie ou héparines au long cours, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques),
- Pathologie chronique sévère (néphropathie, hépatopathie...),
- Femmes enceintes devant accoucher l'hiver.

La HAS (Haute Autorité de Santé) dans son rapport sur l'utilité clinique du dosage de la vitamine D en octobre 2013 a mis en évidence une augmentation de 250% du nombre de dosages de la vitamine D réalisés entre 2007 et 2009. Ainsi, de 2005 à 2013, le volume des dosages a été multiplié par 10. En 2012, ces dosages ont coûté à l'Assurance Maladie 144 M€ pour 8,1 millions tests réalisés (42).

La HAS rappelle que le dosage de la vitamine D est préconisé dans les 6 cas suivants :

- lors d'une démarche diagnostique ayant pour but de confirmer ou infirmer un rachitisme (suspicion de rachitisme),
- lors d'une démarche diagnostique cherchant à confirmer ou infirmer une ostéomalacie (suspicion d'ostéomalacie),
- lors d'un suivi ambulatoire d'une personne ayant eu une greffe rénale trois mois après transplantation,
- avant et après une chirurgie bariatrique,
- lors de l'évaluation et de la prise en charge des personnes âgées sujettes aux chutes répétées,
- afin de respecter les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments préconisant la réalisation du dosage de vitamine.

En dehors de ces 6 situations, il n'est pas nécessaire d'effectuer de dosage. De ce fait, après avoir publié son rapport sur l'utilité clinique du dosage de la vitamine D, la HAS a décidé en juillet 2014 de ne plus rembourser ces examens en dehors des situations mentionnées ci-dessus (80).

Face à cette décision, plusieurs sociétés savantes (Sociétés Françaises de Biologie Clinique, de Dialyse, d'Endocrinologie, d'Endocrinologie Pédiatrique, de Gériatrie et Gérontologie, de Médecine Nucléaire, de Mucoviscidose, de Néphrologie, de Néphrologie Pédiatrique, de Rhumatologie, et du GRIO) déplorent le nombre restrictif de situations cliniques citées par la HAS qu'elles considèrent comme peu explicites (81).

2. Définition de l'insuffisance en vitamine D

Le risque de déficit en vitamine D dépend de l'ensoleillement de la zone de résidence, de pratiques individuelles d'exposition modérée mais régulière au soleil (activités de plein air...), et des apports alimentaires (68).

Selon les recommandations de la Société d'endocrinologie aux Etats-Unis, le statut en vitamine D en fonction de la concentration est représenté dans le tableau 2 (82).

	Taux de vitamine D (ng/mL)	Taux de vitamine D (nmol/L)
Carence en vitamine D	<20	<50
Insuffisance en vitamine D	21-29	51-74
Taux recommandé	30-100	75-250

Tableau 2 : Seuils définissant la carence et l'insuffisance en vitamine D selon la Société d'endocrinologie aux Etats-Unis

Pour le GRIO, les données diffèrent (Tab. 3) (57).

	Taux de vitamine D (ng/mL)	Taux de vitamine D (nmol/L)
Carence en vitamine D	<10	<25
Insuffisance en vitamine D	10-30	25-75
Taux recommandé	30-70	75-175

Tableau 3 : Seuils définissant la carence et l'insuffisance en vitamine D selon le GRIO

A noter qu'à ce jour, il n'existe pas de réel consensus pour définir les seuils mentionnés ci-dessus.

Différentes approches ont été utilisées pour définir l'insuffisance en vitamine D à des taux inférieurs à 75 nmol/L (65) :

- Etude des concentrations pour lesquelles l'absorption au niveau de l'intestin du calcium est optimale,
- Etude de la relation entre les concentrations de 25(OH)D et de PTH,
- Etude du lien entre les concentrations et les effets cliniques osseux et extra-osseux.

La concentration en vitamine D est inversement associée à la concentration en PTH jusqu'à ce que la vitamine D atteigne 30 à 40 ng/mL (75 à 100 nmol/mL) ce qui correspond à la stabilisation de la PTH à son taux le plus bas (61).

La carence clinique en vitamine D se produit uniquement lorsque la concentration en vitamine D est inférieure à 10 ng/mL soit 25 nmol/L (68). Un apport irrégulier en vitamine D, quelle que soit la source, peut conduire à une insuffisance chronique en vitamine D. Ceci a été rapporté à travers tous les âges, les régions géographiques dans le monde ou les saisons (47).

3. Populations à risque

Selon le NICE (National Institute for health and Clinical Excellence), les populations à risque d'insuffisance en vitamine D sont les suivantes (83) :

- Les femmes enceintes et allaitantes,
- Les adolescents (à la puberté, il y a une croissance rapide des os) et les jeunes femmes,
- Les nourrissons et enfants âgés de moins de 5 ans (surtout s'ils sont alimentés par le lait maternel pendant une longue période ou s'ils ne reçoivent pas de suppléments, ou s'ils sont nés pendant l'automne à des latitudes élevées puisqu'ils ont peu d'opportunités à synthétiser de la vitamine D pendant les 6 premiers mois de leur vie),
- Les personnes âgées de plus de 65 ans,
- Les personnes qui ont une faible exposition voire aucune exposition au soleil (personnes couvrant leur peau ou celles qui sont confinées à l'intérieur, dans des institutions par exemple ou enfin celles qui ont une allergie au soleil, un lupus...),
- Les personnes avec une peau foncée (ex : des africains ou des personnes d'Asie du Sud qui viennent en Europe car leur peau n'est pas capable de créer autant de vitamine D que dans leur pays natal).

Le GRIO ajoute que les personnes souffrant de maladies chroniques sont très fréquemment atteintes d'insuffisance en vitamine D (insuffisance viscérale, bronchopneumopathies chroniques obstructives, cancers évolutifs). Les patients diabétiques ou obèses sont également à risque d'insuffisance en vitamine D (57).

4. Tour d'horizon sur la prévalence de l'insuffisance en vitamine D

Il a été estimé qu'un milliard d'humains présente une carence ou une insuffisance en vitamine D. Plus de la moitié des femmes ménopausées prenant un traitement contre l'ostéoporose ont des taux de vitamine D qui ne sont pas optimaux, inférieurs à 30 ng/mL ou 75 nmol/L (61). La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les personnes à peau noire (46).

L'insuffisance en vitamine D est retrouvée à tous les âges, même chez des sujets jeunes de 30 ans ou des adolescents. Il existe peu de différences dans la prévalence de l'insuffisance en vitamine D entre été et hiver car les personnes étant en insuffisance l'hiver ont du mal à corriger spontanément leur taux de vitamine D l'été (65). Aux Etats-Unis, la prévalence d'une carence en vitamine D (<50 nmol/L) est environ de 36% chez les adultes sains âgés de 18 à 29 ans, de 42% chez les femmes noires âgées de 15 à 49 ans, de 41% chez les patients en ambulatoire âgés de 49 à 83 ans (47).

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est fréquente chez les femmes enceintes et leurs bébés. Il a été montré qu'aux Etats-Unis, près de 40% des femmes enceintes auraient une insuffisance en vitamine D (65). Une étude française a montré que 64% des nouveau-nés avaient des taux de vitamine D inférieurs à 30 ng/mL (84).

Les comparaisons de la prévalence d'une carence ou insuffisance en vitamine D entre différents pays sont entravées par le fait qu'il n'existe pas encore de définition internationale d'une insuffisance en vitamine D. De plus, il existe des différences entre les études : conception, choix de la méthodologie du dosage de la vitamine D, période annuelle de l'analyse, latitudes géographiques, âge, sexe... (50)

a. En France

Une étude, publiée en 1997, utilisant les données de l'étude Suvimax réalisée en France en 1994-1995, de novembre à avril, chez 1 569 adultes âgés entre 35 et 60 ans a permis de noter que 14% de la population présentaient un déficit sévère en vitamine D (concentration inférieure à 12 ng/mL) et que 78% des femmes âgées de 50 ans avaient une insuffisance en vitamine D. De plus, les français qui vivaient au nord du pays avaient une concentration moyenne de 43 nmol/L alors que ceux habitant au sud avaient une concentration de 94 nmol/L (65) (85).

L'étude « Statut en vitamine D de la population en France : l'Etude nationale nutrition santé » (ENNS, 2006-2007) avait pour objectif de décrire la prévalence du déficit en vitamine

D et ses facteurs associés dans la population adulte habitant en France métropolitaine (85). Cette étude comportait un recueil des données sociodémographiques et de consommation alimentaire, de poids et de taille ainsi qu'un prélèvement sanguin permettant le dosage de la 25(OH)D. L'insuffisance était déterminée, dans cette étude, par une concentration en 25(OH)D < 30 ng/mL. Les facteurs associés aux risques de déficits « modéré à sévère » (10-20 ng/mL) ou « sévère » (<10 ng/mL) ont été analysés par régression logistique multivariée. Les analyses ont été réalisées sur 1 587 d'adultes de 18 à 74 ans résidant dans des ménages ordinaires en France métropolitaine, hors Corse. L'inclusion des individus s'est produite de février 2006 à mars 2007, pour prendre en compte la saisonnalité de l'ensoleillement et de l'alimentation. Une association a été recherchée entre le déficit, modéré à sévère ou sévère, et les données sociodémographiques telles que l'âge, le lieu de naissance ou le fait d'être parti en vacances au cours des 12 derniers mois. Les départements de résidence des participants ont été répartis en 4 zones selon les durées normales annuelles d'ensoleillement (<1 650, 1 650-1 850 ou ≥ 2 100 heures/an). Parmi les 2 007 adultes inclus dans l'étude, un certain nombre de personnes ont été exclues des analyses comme par exemple celles qui suivaient un traitement médicamenteux à base de vitamine D (35 adultes). Au final, sur les 1 587 adultes (974 femmes et 613 hommes) analysés, la concentration moyenne en 25(OH)D s'élevait à 23 ng/mL, variant de 4,6 ng/mL à 79,5 ng/mL. Les apports alimentaires quotidiens moyens en vitamine D étaient de 2,3 µg/jour. La concentration en 25(OH)D variait de manière significative selon le lieu de naissance, le fait d'être parti en vacances ou non. Elle était significativement plus élevée lorsque le prélèvement sanguin était réalisé de juin à septembre, dans la zone la plus fortement ensoleillée. Les plus faibles taux de vitamine D étaient, eux, observés de février à mai dans les régions possédant un faible ensoleillement avec des concentrations de 18,5 à 19 ng/mL. L'insuffisance en 25(OH)D concernait 80,1% des personnes, 42,5% avaient un déficit modéré à sévère et 4,8% un déficit sévère. Les déficiences étaient plus fréquentes chez les personnes nées hors Europe, pendant la période de février et mai et dans les zones de résidence avec la durée annuelle d'ensoleillement la plus faible. L'étude a permis de noter que :

- la prévalence du déficit modéré à sévère variait de 24,4% entre juin et septembre à 56,2% entre février et mai,
- la prévalence du déficit sévère variait de 1,3% à 8,2% sur les mêmes périodes d'analyses.

Entre juin et septembre, la prévalence des personnes avec un déficit modéré à sévère était de 14,5% lorsqu'elles résidaient dans la partie la plus fortement ensoleillée. Les résultats soulignent l'importance de la production endogène et donc d'une exposition modérée au soleil. Dans le cas du déficit modéré à sévère, l'association avec les apports alimentaires en vitamine D, bien qu'en limite de significativité, indique qu'ils ne compensent pas tout à fait l'insuffisance de production endogène. Le risque plus élevé de déficit sévère observé chez les personnes nées hors d'Europe peut s'expliquer par une pigmentation plus élevée de la peau, la mélanine étant très efficace pour absorber les rayons ultra-violet B (86).

b. En Suède

Parmi les pays européens, seules la Norvège et la Suède présentent des concentrations plus élevées en 25(OH)D de l'ordre de 28 ng/mL (85). Des valeurs plus importantes en vitamine D ont été observées chez les personnes âgées en Suède par rapport aux personnes âgées d'autres pays Européens (50).

Une étude, publiée en 2007, conduite en Suède a montré que parmi les 116 femmes incluses, la concentration moyenne en vitamine D était de 69 nmol/L. L'apport alimentaire moyen incluant des aliments fortifiés était de 6,0 µg/jour. Un quart des femmes étaient parties en vacances dans un pays plus ensoleillé l'hiver et 59% des femmes passaient au moins 6 heures par semaine à l'extérieur. Pendant l'hiver, les facteurs qui déterminent le mieux le statut en vitamine D sont l'apport alimentaire de vitamine D, partir en vacances dans un lieu ensoleillé pendant l'hiver ou l'automne (associé à une augmentation de 14,5 nmol/L) et l'administration de compléments (associé à une augmentation de 11,0 nmol/L). Parmi les apports alimentaires, les poissons gras (chaque 130 g de poisson gras par semaine augmentent la concentration en vitamine D de 10,2 nmol/L) et les produits fortifiés sont ceux qui augmentent le plus les taux de vitamine D (87).

Une étude menée en 2010 auprès de 1 194 hommes (moyenne d'âge : 71 ans) a montré que seulement 1/20 avait des taux de vitamine D inférieurs à 40 nmol/L, bien que la synthèse cutanée durant l'hiver est indétectable à des latitudes de 60°. Seulement 3% des participants ont déclaré l'utilisation de suppléments de vitamine D. Des adaptations génétiques à l'exposition limitée aux UVB pourraient expliquer pourquoi les suédois ont des taux de vitamine D supérieurs à ceux des pays se situant à des latitudes plus faibles : une peau plus claire et une tolérance au lactose. La consommation de lait est plus importante dans les pays nordiques (88).

En Suède, une étude a été réalisée entre 2007 et 2011 afin de connaître la prévalence de la carence en vitamine D auprès de 333 personnes âgées (>65 ans) dans 11 maisons de retraite et son association avec la mortalité. La concentration moyenne en 25(OH)D3 était de 40,2 nmol/L et 80% des personnes avaient une concentration inférieure à 50 nmol/L (89).

En 2013, une étude comparant les taux de vitamine D entre des femmes voilées nées en Somali et des femmes d'origine suédoise non voilées a mis en évidence que les suédoises avaient une concentration moyenne de vitamine D de 49,5 nmol/L. La concentration moyenne pour les somaliennes n'a pas pu être calculée car 1/3 des femmes avaient des taux indétectables. 90% des somaliennes présentaient une carence en vitamine D (<25 nmol/L). En comparaison, 10% des suédoises avaient une carence et 54% une insuffisance. Seulement 6% des suédoises présentaient des concentrations supérieures à 75 nmol/L (90).

La Suède mène actuellement une étude pour connaître la prévalence de la carence en vitamine D chez des enfants atteints de cancer (91).

c. Autres pays d'Europe

Les études et revues d'études mettent en évidence un gradient Nord-Sud en Europe : les habitants des pays scandinaves ont généralement des valeurs en vitamine D circulante plus élevées que dans le sud de l'Europe. Ce gradient Nord-Sud est surprenant dans la mesure où il montre une corrélation positive entre le statut en vitamine D et la latitude. Ceci pourrait être influencé par l'ingestion plus importante de poissons gras, une utilisation majorée d'huile de foie de morue et de suppléments ou encore par la couleur de la peau qui est plus claire (50). Les concentrations en vitamine D sont plus importantes dans l'ouest de l'Europe que dans l'Est (68).

En Allemagne, 57% des hommes et 58% des femmes présentaient un déficit modéré à sévère avec des taux de vitamine D en dessous de 50 nmol/L. En ce qui concerne les femmes entre 65 et 79 ans, la proportion atteignait 75% et cela même durant la partie de l'année la plus lumineuse. Pendant les mois les moins lumineux, 20,5% des hommes et 19,1% des femmes de 18 à 34 ans présentaient un déficit modéré à sévère en vitamine D (92).

En Espagne, une étude impliquant deux cohortes a montré que 34% des adultes avaient une insuffisance en vitamine D (la valeur médiane de la concentration en vitamine D était de 22,46 ng/mL) (93).

En ce qui concerne les pays scandinaves, une étude finlandaise, publiée en 2001, réalisée auprès de 328 adultes (202 femmes et 126 hommes de 31 à 43 ans) avait pour but de détecter la prévalence de faibles concentrations en vitamine D chez des jeunes adultes sains l'hiver au nord de l'Europe et de caractériser les déterminants de ces variables. L'étude a été conduite à une latitude de 60° entre février et mars 1998. L'ingestion moyenne journalière était en ligne avec les recommandations de l'époque (1997) revues à la hausse depuis chez les hommes ($5,6 \pm 3,2$ µg) et l'était presque chez les femmes ($4,7 \pm 2,5$ µg). La concentration moyenne du 25(OH)D sérique ne différait pas entre les genres (femmes : 47 ± 34 nmol/L et hommes : 45 ± 35 nmol/L). Des faibles concentrations du 25(OH)D ont été retrouvées chez 26,2% des femmes et 28,6% des hommes. 86% des femmes et 56% des hommes avaient un statut insuffisant en vitamine D. Avec une analyse de régression linéaire, les principaux déterminants du 25(OH)D étaient l'ingestion alimentaire de vitamine D, l'utilisation de complément, l'ingestion d'alcool, des vacances à des endroits ensoleillés durant les trois derniers mois et l'âge (94).

Une autre étude réalisée, en 2005, auprès d'adolescentes (âge moyen de 12,6 ans) et de femmes (âge moyen de 71,8 ans) âgées vivant dans 4 pays d'Europe du nord (Danemark, Finlande, Irlande, Pologne) a montré que le statut en vitamine D est faible dans l'Europe du Nord pendant l'hiver. 37% des 190 adolescentes de l'étude avaient des taux inférieurs à 25 nmol/L et 90% avaient moins de 50 nmol/L. 67% des 212 femmes incluses avaient une concentration inférieure à 50 nmol/L. Les adolescentes avaient une concentration en vitamine D médiane d'environ 10 nmol/L plus basse que les adultes. Les finlandaises (adolescentes et femmes) ont les apports en vitamine D les plus importants par rapport aux autres pays de l'étude du fait

d'une alimentation riche en poissons. Les danoises sont celles qui prennent le plus de suppléments. L'augmentation de l'apport nutritionnel de 50% chez les femmes augmente la concentration en vitamine D de 7% seulement alors que la prise d'une supplémentation augmente la concentration de 27% (95).

Enfin, une étude réalisée, en 2013, dans 9 pays européens a montré qu'environ 80% des 1 006 adolescents étudiés âgés de 12,5 à 17,5 ans avaient des concentrations suboptimales (un taux adéquat était caractérisé par une concentration supérieure à 75 nmol/L). 39% des adolescents avaient des taux compris entre 50 et 75 nmol/L, 27% avaient un taux compris entre 27,5 et 49,99 nmol/L (considéré comme déficient) et 15% étaient considérés comme sévèrement déficients (50).

5. Conséquences d'une carence en vitamine D

a. Conséquences sur le squelette

Sans vitamine D, seulement 10 à 15% du calcium de l'alimentation et 60% du phosphore sont absorbés (62).

a.1. Rachitisme

Chez l'enfant, une carence en vitamine D va entraîner un retard de croissance et les symptômes du rachitisme (Fig. 8) tels que des œdèmes, des déformations des articulations (os des bras, jambes, colonne vertébrale), un manque de tonus musculaire, des douleurs osseuses et une fatigue à la marche (61) (68).

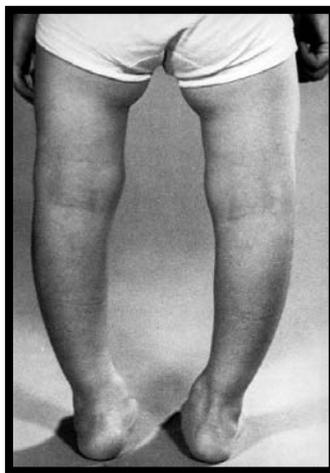


Figure 8 : Photo d'un enfant européen atteint de rachitisme (96)

a.2. Ostéoporose

Chez l'adulte, la carence en vitamine D va aggraver une ostéopénie (baisse de la densité de l'os) et une ostéoporose (Fig. 9) qui augmentent le risque de fracture (61).

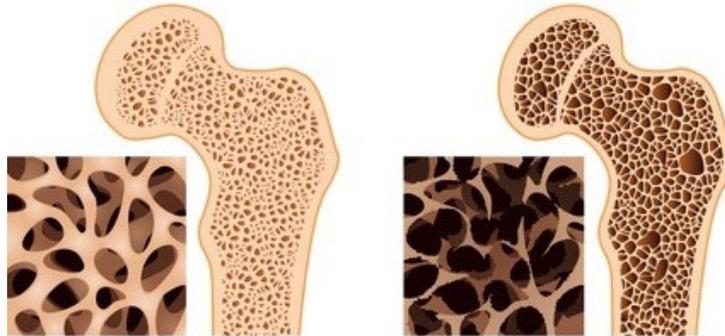


Figure 9 : Schéma représentatif d'un os.

A droite : os normal et à gauche : os ostéoporotique (le tissu osseux est moins dense) (97)

a.3. Ostéomalacie

La carence en vitamine D peut également conduire à un défaut de minéralisation osseuse : l'ostéomalacie, une ostéopathie métabolique étendue à tout le squelette. Le tissu osseux est fragile et risque de se fracturer. Le symptôme principal de l'ostéomalacie est une douleur dans les articulations et les muscles, situation non exceptionnelle en particulier chez les sujets âgés vivant en institution (61).

Des concentrations basses en 25(OH)D sont associées à des valeurs basses de densité minérale osseuse (DMO). Une étude a montré qu'il existe une relation entre des concentrations élevées de vitamine D et des DMO plus hautes. Cette relation est significative pour une concentration en vitamine D comprise entre 22,5 et 98 nmol/mL (65).

Une étude a été réalisée aux Etats-Unis, entre 2000 et 2002, auprès de 150 patients, âgés de 10 à 65 ans, d'origine différente (non immigrants ou immigrants d'Afrique, d'Inde, communauté hispanique) présentant des syndromes douloureux musculo-squelettiques persistants et non spécifiques réfractaires aux traitements standards. Elle a montré que 93% des patients avaient une insuffisance en vitamine D avec une moyenne de 12,08 ng/mL. 5 patients, dont 4 étaient âgés de 35 ans ou moins, avaient des taux de vitamine D en dessous des taux détectables (98).

a.4. Chutes

Le récepteur à la vitamine D étant présent aussi dans le muscle, une carence en vitamine D conduit à une faiblesse musculaire entraînant des chutes. La fonction musculaire est diminuée lorsque la concentration de 25(OH)D est inférieure à 40 ng/mL (61) (65).

b. Maladies auto-immunes

Il a été mis en évidence, par des études d'associations, des corrélations entre des niveaux de 25(OH)D et l'incidence voire la gravité de certaines maladies auto-immunes telles que l'asthme, le psoriasis, la sclérose en plaque, la polyarthrite rhumatoïde ou des maladies intestinales inflammatoires (45).

Fin août 2015, une étude a suggéré un lien de causalité entre une déficience en vitamine D d'origine génétique et la sclérose en plaque. Les chercheurs ont confirmé que 4 polymorphismes génétiques, chez près de 2 400 individus, sont associés à des concentrations basses en vitamine D. Cette étude a été réalisée auprès de 14 500 patients atteints de sclérose en plaque et de 24 000 sujets sains. Il a été montré que des individus possédant des gènes associés à une déficience en vitamine D ont un risque deux fois plus important de développer une sclérose en plaque. Pour l'heure, les chercheurs ne savent pas si une supplémentation en vitamine D préventive pourrait empêcher l'apparition de cette pathologie (99).

c. Diabète

Il a été observé que des patients présentant une déficience en vitamine D déclaraient plus tôt et des formes plus agressives de diabète (45).

d. Cancer

Les personnes vivant à des latitudes élevées, où la synthèse de vitamine D est diminuée, ont un risque supérieur de développer un lymphome de Hodgkin ou un cancer du côlon, pancréas, prostate, ovaire, sein par rapport aux personnes vivant à des latitudes plus basses (62).

De nombreuses études épidémiologiques suggèrent qu'une insuffisance en vitamine D s'accompagne d'une augmentation de 30 à 50% du risque de cancers du sein, de l'ovaire, colorectal, de la prostate, du pancréas et du poumon (60). Le seuil de vitamine D à partir duquel le risque de cancer décroît varie en fonction des études. Les diminutions de risque de cancers qui sont significatives sont les plus souvent observées entre des individus ayant des concentrations en vitamine D élevées et ceux ayant des concentrations les plus basses (45).

La société canadienne de cancérologie a été la première à recommander une supplémentation en vitamine D l'hiver (ou toute l'année) pour les personnes à risque dans le but de prévenir le cancer (63).

De plus, les patients carencés en vitamine D présentent une résistance moindre aux infections (45).

e. Maladies cardiovasculaires

Des études observationnelles ont montré que vivre à des latitudes élevées, où la synthèse de vitamine D est diminuée, augmentait le risque d'avoir une hypertension ou une maladie cardiovasculaire (62).

Un lien significatif a été montré entre une faible concentration en vitamine D et une élévation de la tension artérielle. Ainsi, une insuffisance en vitamine D est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (46). En effet, les hommes déficients en vitamine D (taux inférieur à 15 ng/mL) ont présenté un risque cardiovasculaire 2,5 fois plus élevé par rapport aux hommes avec un statut en vitamine D suffisant (> 30 ng/mL). Même les niveaux intermédiaires ont été associés à un risque 1,5 fois plus important (60). L'hypovitaminose D est très répandue chez les américains adultes atteints de maladies cardiovasculaires et surtout chez les afro-américains (60).

f. Mortalité

L'institut de médecine aux Etats-Unis a identifié 5 études de cohorte qui examinaient l'association entre la concentration de 25(OH)D dans le sérum et la mortalité toutes causes confondues. Au global, ces études ont rapporté que les concentrations inférieures à 30 nmol/L étaient associées à une augmentation du risque de mortalité. Ce risque diminuait lorsque les concentrations en vitamine D augmentaient (44).

Partie III : Relation Dépression - Vitamine D

A. 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 (79).

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 (100).

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 (101).

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 (100).

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 standards. 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 (102).

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 (100).

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 (103).

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. Afin d'éviter les climats trop froids au nord et les climats chauds dans le sud et d'augmenter la participation, l'étude a été conduite durant l'été au nord et durant l'hiver au sud. Ceci pourrait avoir modifié significativement la prévalence des déficients en vitamine D dans ces deux régions : probablement sous-estimé la prévalence des déficients en vitamine D dans le nord et surestimé la prévalence des déficients en vitamine D dans le sud. 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 rapportaient 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 de vitamine D adéquat (104).

Une étude sur le lien vitamine D – troubles de l'humeur, se basant sur 14 autres études, a été réalisée en 2011. Parmi les 10 études transversales incluses dans l'étude, 8 ont montré l'existence d'une corrélation significative entre des concentrations faibles de vitamine D et la présence de troubles de l'humeur. Ces études ne prouvent cependant pas que la vitamine D joue un rôle dans la pathogenèse des troubles de l'humeur. En effet, les patients dépressifs sont physiquement moins actifs et ont donc une exposition plus faible au soleil (105).

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 (103).

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 (44).

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 (44).

Humble a rapporté un cas patient d'un homme de 52 ans qui présentait des dépressions récurrentes, pendant plusieurs années. Habituellement, le début était graduel à la fin d'octobre. De décembre à mars, presque chaque année, la dépression était modérément sévère avec une humeur maussade, une asthénie, une diminution de la libido et une hypersomnie. La plupart du temps, il continuait à travailler malgré les symptômes mais au dépend de presque toutes les autres activités. Entre avril et septembre, il était généralement de bonne humeur et il avait de nombreuses activités. Aucun symptôme de manie n'était présent. Au cours des années, il a été traité par trois antidépresseurs différents et deux thérapies comportementales mais ceux-ci n'avaient entraîné que des résultats mineurs. La luminothérapie n'a pas été essayée. Une année, il a été traité par 400 UI/jour de cholécalciférol et pour la première fois, il a présenté un résultat positif distinct au traitement. Ce résultat a également été témoigné par sa femme. Après le traitement, Humble a reçu les résultats sur le taux initial de vitamine D du patient qui était de 74 nmol/L, proche du taux recommandé. Après deux mois de traitement, le taux du patient était passé à 95 nmol/L. Il a été conclu que cet homme était sensible à une diminution mineure en vitamine D (3).

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 (106).

Une augmentation des taux de vitamine D a été observée suite à l'administration de 4 000 UI/jour de vitamine D pendant un mois. Une augmentation statistiquement significative du bien-être a été reportée après l'administration de la vitamine D (6).

Cependant, certaines études n'ont montré aucune amélioration après supplémentation en vitamine D sur le TAS (107) (102). Une étude réalisée en Norvège n'a pas montré d'association entre l'administration de 40 000 UI/semaine de vitamine D, pendant 6 mois, et une diminution significative des symptômes dépressifs bien que des taux faibles de vitamine D soient associés aux symptômes dépressifs (108). Une autre approche a été de mesurer les taux de vitamine D avant et après traitement par luminothérapie chez des patients atteints de TAS pendant l'hiver. Une étude n'a pas montré de différence sur les taux de vitamine D chez 15 patients avec un TAS versus les 15 sujets contrôles après ou sans traitement par luminothérapie. Cependant, la taille de l'échantillon ne permettait probablement pas de tirer des conclusions (109). Ainsi, les études ont conduit à des résultats parfois contradictoires. Une des raisons est qu'il n'est pas aisé de comparer différentes études entre elles. En effet, les chercheurs (110) :

- 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.

B. Implication de la vitamine D dans l'apparition du TAS

La vitamine D pourrait être liée à la dépression puisqu'il existe une relation entre des concentrations basses de vitamine D et la prévalence élevée de TAS l'hiver à des latitudes élevées. Les différentes études n'ont pas permis de déterminer si des concentrations faibles en vitamine D sont une cause ou une conséquence de la dépression. En effet, les personnes qui présentent une dépression peuvent réduire leurs activités extérieures (temps passé en extérieur, pratique d'une activité physique).. La dépression pourrait conduire à une diminution de la concentration de vitamine D dans le sang puisque les sujets atteints de cette pathologie modifient leur comportement quotidien : alimentaire ou physique. Plutôt que de fonctionner comme un mécanisme direct dans le développement du TAS, la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la régulation des mécanismes associés aux facteurs saisonniers et de dépression (6).

La vitamine D pourrait jouer un rôle dans la régulation des mécanismes associés au TAS. Les raisons permettant d'émettre cette hypothèse sont les suivantes (6) :

- Les concentrations en vitamine D fluctuent en fonction des saisons avec un certain décalage, en relation directe avec la saison et la présence de soleil,
- Des concentrations plus faibles en vitamine D ont été observées chez des patients dépressifs versus des patients sains,

- Les concentrations en vitamine D dans le système nerveux central influencent la production de la sérotonine et de la dopamine,
- La vitamine D et les éléments de réponse à la vitamine D sont présents dans le cerveau (cortex préfrontal, hippocampe, thalamus, substance noire) et se retrouvent concentrés dans l'hypothalamus qui comprend le système du rythme circadien et ses circuits neuronaux.

La majorité des régions du cerveau où la vitamine D et les éléments de réponse à la vitamine D sont présents présente l'enzyme 1- α -hydroxylase ce qui suggère que la 1,25(OH)₂D possède une activité autocrine/paracrine à ces endroits (102). De plus, les actions directes du VDR sont médiées d'une façon dose-dépendante en fonction de l'intensité de la lumière et de la durée d'exposition. Ainsi, la lumière (les photons) se comporte comme un médicament (79).

1. Vitamine D et rythme circadien

Le récepteur de la vitamine D et/ou l'enzyme 1-hydroxylase ont été retrouvés dans différentes zones du cerveau qui affectent le système circadien. Une déficience en vitamine D a été cliniquement liée à des troubles du sommeil. Une étude non contrôlée impliquant 1 500 patients suggère qu'une concentration en vitamine D comprise entre 60 et 80 ng/mL entraîne la reprise d'un sommeil normal, probablement due à une meilleure régulation du système circadien (6).

La luminothérapie utilisant un spectre complet de lumière est efficace dans le traitement du TAS. Cette lumière permet de produire la vitamine D (101).

2. 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 (6).

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 (6).

Cependant, nous devons noter que les fonctions de la vitamine D sont retardées d'un ou deux mois après la durée d'éclairement la plus courte par rapport aux fonctions du système rétine-NSC-glande pinéale qui sont directes. Ainsi, les dépressions hivernales pourraient être dues au changement de concentration en sérotonine, au système rétine-NSC-glande pinéale alors que les dépressions du printemps pourraient être liées à une insuffisance en vitamine D et aux mécanismes non sérotoninergiques (3).

La diminution de la libido retrouvée fréquemment dans les dépressions a été difficile à rapprocher du déficit en sérotonine puisque l'augmentation de l'activité sérotoninergique diminue l'activité sexuelle ; il s'agit d'un effet secondaire des antidépresseurs sérotoninergiques. En revanche, ce n'est pas un effet secondaire des traitements en vitamine D et la recherche récente suggère plutôt que la vitamine D améliore les fonctions reproductives. Ceci encourage à penser que l'insuffisance en vitamine D pourrait être responsable de la diminution de la libido (3).

3. 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 (6).

4. Autres

Des souris dont le VDR est absent expriment davantage un comportement anxieux et des anomalies dans leur comportement social. De plus, des variantes du gène codant pour le VDR sont associées à la dépression et aux fonctions cognitives chez des humains âgés (103).

Il a été montré que la vitamine D régule négativement les gènes des récepteurs des glucocorticoïdes qui sont régulés à la hausse dans les cas de dépression et entraîne ainsi un effet neuro-protecteur (105).

Des taux bas de vitamine D entraînent l'augmentation de l'hormone parathyroïde qui est associée à la dépression. La dépression a tendance à disparaître après traitement de l'hyperparathyroïdie (105).

La faiblesse corporelle est un symptôme fréquent chez des patients déficients en vitamine D. De même, la faiblesse musculaire est également une plainte fréquente des patients dépressifs. La substance noire, qui contient de la vitamine D et les VDRE, est une région importante du cerveau puisqu'elle participe au contrôle de la motricité. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ augmente l'expression de gènes qui codent pour la tyrosine hydroxylase qui est le précurseur de la norépinéphrine, dans la glande surrénale. La tyrosine hydroxylase est essentielle pour la synthèse de dopamine qui joue un rôle dans le contrôle des fonctions motrices (103).

La différence de pigmentation de la peau humaine entre les individus pourrait être due à une adaptation génétique afin de protéger les personnes des UV en fonction de la latitude. Ainsi, plus les personnes vivent à des latitudes près de l'équateur, plus la pigmentation de leur peau sera importante. Une autre hypothèse permettant d'expliquer la différence de pigmentation est la nécessité d'optimiser la production en vitamine D à des latitudes élevées. Une peau possédant moins de mélanine permet à l'épiderme de recevoir des radiations suffisantes pour la synthèse de vitamine D. Dans ce cas, plus les individus habitent à des latitudes se rapprochant de l'hémisphère nord, plus la pigmentation de la peau est faible. Une étude a montré que des japonais récemment immigrés en Suède (depuis 2 ans ou moins) ont commencé à présenter des variations de l'humeur durant l'hiver qui étaient similaires à celle de japonais vivant en Suède depuis au moins 10 ans (6).

La prévalence plus faible des islandais à présenter un TAS peut être liée au fait qu'ils ingèrent habituellement une importante quantité de poisson et une grande proportion d'entre eux ingère traditionnellement de l'huile de poisson ce qui contribue à un apport en vitamine D (3).

Les différents facteurs impliqués dans l'apparition du TAS impliquant la vitamine D sont représentés sur la figure 10 :

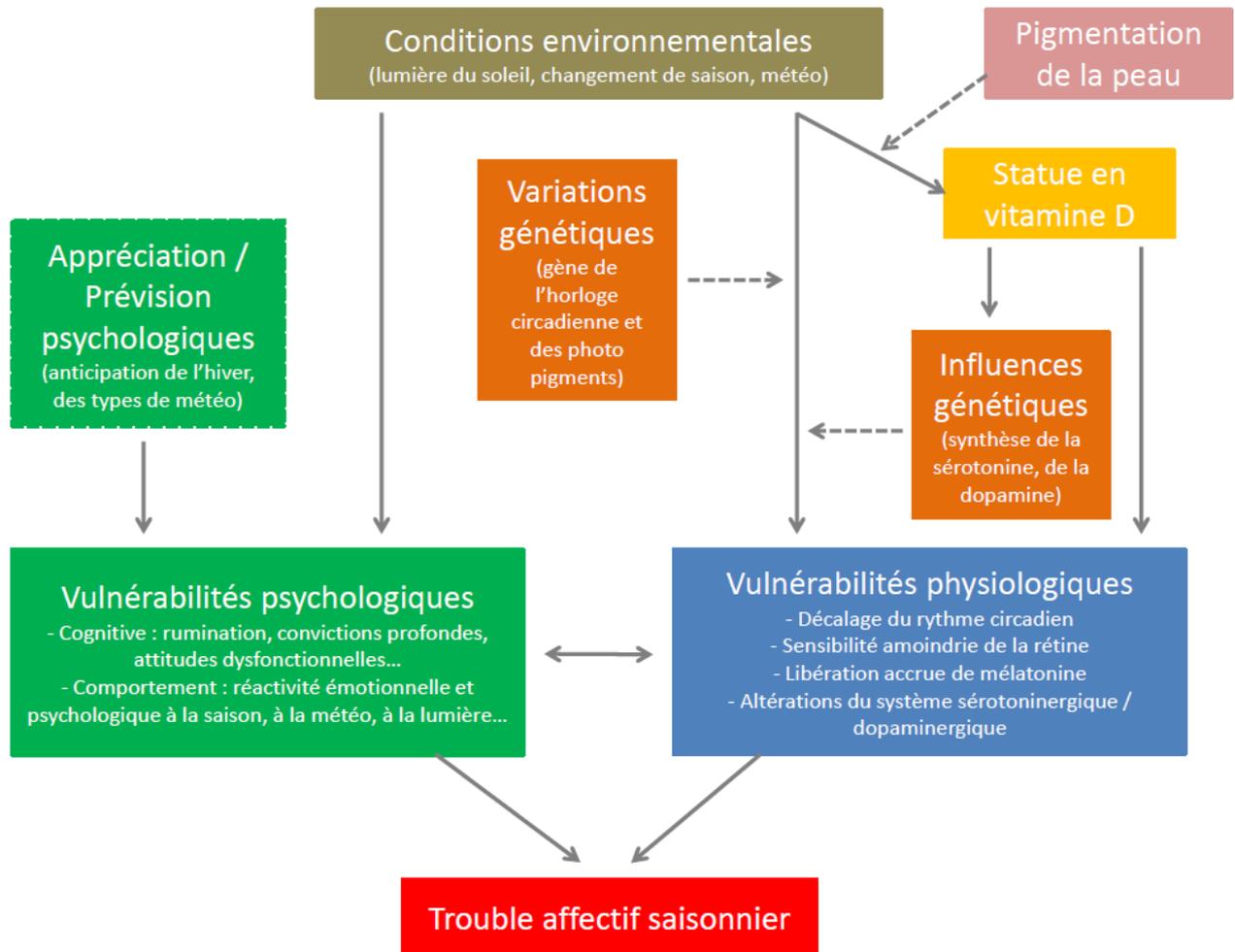


Figure 10 : Schéma du modèle poly factoriel du trouble affectif saisonnier illustrant la contribution de la vitamine D (traduit de Stewart A.E *et al.* 2014) (6)

La vitamine D pourrait ainsi être un traitement efficace dans les troubles dépressifs qui serait peu couteux et ne possédant presque aucun effet indésirable (51).

Partie IV : Traitements et conseils associés pour pallier le manque de vitamine D

A. Supplémentation en vitamine D

L'ensemble des données parcourues permettent de penser que la réévaluation de la stratégie d'enrichissement de certains aliments en vitamine D ou la supplémentation médicamenteuse de certaines populations seraient bénéfiques (56).

1. Apports maximums tolérables

L'EFSA a déterminé les apports maximums tolérables pour la vitamine D. Ils correspondent au plus haut niveau d'ingestion du nutriment par jour qui n'entraîne pas d'effet secondaire. L'EFSA s'est basée sur 14 différentes études européennes et les recommandations de l'Institut de médecine aux Etats-Unis pour les définir (Tab. 4) (67).

Age (années)	Apport maximum tolérable en vitamine D ($\mu\text{g}/\text{jour}$)
0-1	25
1-10	50
11-17	100
≥ 18	100

Tableau 4 : Apports maximum tolérables de vitamine D (67)

2. Médicaments

Pour corriger le statut en vitamine D optimal (traitement d'attaque), Soubertielle *et al.* ont proposé de délivrer des doses en fonction du taux de vitamine D initial afin de le ramener à la valeur cible de 30 ng/mL (65) :

- ≤ 10 ng/mL : une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les deux semaines pendant 2 mois (4 ampoules au total),
- Entre 11 et 20 ng/mL : une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les deux semaines pendant 6 semaines (3 ampoules au total),
- Entre 20 et 30 ng/mL : une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 toutes les deux semaines pendant 1 mois (2 ampoules au total).

Afin de maintenir une concentration supérieure à 30 ng/mL (traitement d'entretien), le médecin peut prescrire des doses journalières (800 à 1 200 UI/jour de vitamine D2 ou D3) ou une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 tous les 2 mois (70).

En 2001, il a été montré par Vieth *et al.* qu'une dose de 100 $\mu\text{g}/\text{jour}$ de vitamine D pendant 3 mois conduisait à l'augmentation des concentrations en 25(OH)D avec une moyenne de 96 nmol/L. La concentration minimale observée était de 69 nmol/L ce qui est proche de la concentration recommandée. La concentration maximale était de 125 nmol/L ce qui n'a pas engendré d'effets secondaires (58). L'étude de Gallo réalisée en 2013 a montré qu'une supplémentation avec 1 600 UI/jour (vs 400 et 800 UI/jour) était nécessaire pour que 97,5% des enfants aient des concentrations en 25(OH)D supérieures à 75 nmol/L (45).

La réponse à la supplémentation en vitamine D dépend de la concentration initiale. La réponse est supérieure pour des taux initiaux très bas par rapport à des taux plus importants (65) :

- Si les concentrations en vitamine D de départ sont inférieures à 70 nmol/L, 1µg de vitamine D3 (40 UI) augmente les concentrations de 25(OH)D de 1,2 nmol/L,
- Si la concentration initiale est supérieure à 70 nmol/L, l'augmentation est seulement de 0,7 nmol/L.

La réponse à la supplémentation dépend également de la quantité de masse grasse. Ainsi, il faut donner des doses en vitamine D plus importantes pour les sujets âgées, obèses ou présentant un mélanoderme (65).

Une supplémentation en vitamine D peut être instaurée sans dosage au préalable de cette vitamine, per os (80). Il est important de rappeler que la supplémentation doit être adaptée à chaque patient. La vitamine D3 doit être conservée à l'abri de la chaleur et de la lumière. Des organismes de santé européens recommandent chez les populations à risque, avec une exposition insuffisante au soleil, une supplémentation en vitamine D afin d'assurer une concentration adéquate en vitamine D (50).

Cette supplémentation est indiquée dans le traitement et/ou la prophylaxie de la carence en vitamine D. Elle peut s'opérer par des doses journalières, hebdomadaires ou par l'administration intermittente de doses cumulées (mensuelles ou bimensuelles). La vitamine D étant stockée dans le tissu adipeux puis libérée lentement dans le sang, il est possible de l'administrer à forte dose, de façon espacée. Des études suggèrent que la supplémentation journalière ou hebdomadaire est plus efficace pour obtenir une concentration optimale. Cependant, le choix sera surtout en fonction de la préférence du patient afin d'avoir la meilleure observance possible du traitement (41) (65). En cas de besoin, l'administration de vitamine D peut s'opérer chez la femme enceinte ou allaitante. Les contre-indications à la prescription de vitamine D sont (111) :

- Hypersensibilité connue à la vitamine D,
- Hypercalcémie, hypercalciurie, lithiase calcique.

Les effets indésirables de la vitamine D sont rapportés de façon très rare et surtout lors d'un surdosage. Il peut s'agir de réactions d'hypersensibilité, d'une hypercalcémie, d'une hypercalciurie ou d'une lithiase calcique (111).

Cependant, l'observance est souvent problématique lorsque l'on aborde la supplémentation en vitamine D. Et c'est particulièrement vrai pour des groupes dits à risque d'insuffisance en vitamine D qui souvent ne suivent pas régulièrement les posologies journalières (47). Une étude réalisée en 2004, aux Etats-Unis, a montré que l'observance des recommandations pour la supplémentation en vitamine D était faible parmi les patients âgés atteints d'ostéoporose. Bien qu'ils recevaient des conseils sur l'importance de la supplémentation en vitamine D et

calcium, ils étaient 76% avec une fracture de la hanche à ne pas se conformer aux recommandations (112). La vitamine D étant liposoluble, il est recommandé de la prendre en même temps que le repas afin d'améliorer son absorption. Pour les bébés, la supplémentation en vitamine D peut être introduite dans le biberon. Le liquide ne doit cependant pas être trop chaud car il pourrait dégrader la vitamine (63).

a. En France

L'Académie Nationale de Médecine recommande la supplémentation par voie orale comme moyen unique de pallier le déficit en vitamine D afin d'éviter une exposition prolongée au soleil ou le recours à des cabines de bronzage qui sont néfastes pour la peau (41).

Le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie a déterminé en 2012 les recommandations de prescription suivantes, en l'absence de risques particuliers (113) :

- Femmes enceintes : 1 dose de charge unique de 80 000 à 100 000 UI au début du 7^{ème} mois de grossesse,
- Nourrissons allaités : 1 000 à 1 200 UI/jour pendant la durée de l'allaitement,
- Enfants de moins de 18 mois, recevant du lait enrichi en vitamine D : dose complémentaire de 600 à 800 UI/jour,
- Enfants de moins de 18 mois, recevant du lait de vache non enrichi en vitamine D : dose complémentaire de 1 000 à 1200 UI/jour,
- Enfants de 18 mois à 5 ans et adolescents de 10 à 18 ans : 2 doses de 80 000 à 100 000 UI en hiver (l'une en novembre et l'autre en février).

Pour les populations à risque, il est possible de continuer la supplémentation toute l'année chez les enfants de 1 à 5 ans et chez les adolescents et d'augmenter les doses.

Pour le GRIQ, il paraît légitime d'examiner une approche préventive de supplémentation systématique, sans dosage préalable, chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus (57).

La prescription de vitamine D reste prescripteur/patient dépendant. Pour exemple, il m'a été prescrit spontanément deux doses de vitamine D à 100 000 UI à prendre en novembre et en février. L'année dernière, un autre médecin m'avait prescrit spontanément une ampoule de 100 000 UI par trimestre. Ces différences sont probablement dues au fait qu'il n'existe pas de recommandation formelle de prescription en France.

En France, il existe différents traitements pharmacologiques contenant de la vitamine D, remboursées à 30 ou 65%. Les spécialités représentées dans les tableaux 5 et 6 permettent d'obtenir une supplémentation en vitamine D2 (ergocalciférol qui provient de l'exposition aux UVB de l'ergostérol, un champignon parasite du seigle) et en vitamine D3 (cholécalférol issue de l'exposition aux UVB de la lanoline, substance provenant de la laine). Seul le **Dedrogyl**[®] contient de la 25(OH)D3 ; moins soluble dans les graisses que la vitamine D3, elle est utile en cas d'insuffisance hépatique (111). Cependant, il est à noter que la vitamine D3 est la plus appropriée pour une supplémentation puisqu'elle est 3 à 4 fois plus efficace que la vitamine D2 pour corriger les insuffisances (65).

Vitamine D2 (ergocalciférol)
Sterogyl® 2 000 000 UI/100 ml, solution buvable en gouttes
Uvesterol D® 5 000 UI/ml, solution buvable
Hydrosol Polyvitamine Pharmadeveloppement® , solution buvable en gouttes
Uvesterol Vitamine A.D.E.C® , solution buvable

Tableau 5 : Spécialités de vitamine D2 (voie orale) disponibles en France

Vitamine D3 (cholécalfiérol) ou 25(OH)D3 (calcifédiol)		
Non du médicament	Dose	Forme galénique
Dedrogyl®	15 mg/ 100 ml	solution buvable en gouttes
Uvedose®	100 000 UI	solution buvable en ampoule
ZyMaD®	10 000 UI/ml	solution buvable en gouttes
	80 000 UI	solution buvable en ampoule
	200 000 UI	solution buvable en ampoule
ZyMaDuo®	150 UI	solution buvable en gouttes
	300 UI	

Tableau 6 : Spécialités de vitamine D3 ou 25(OH)D3 (voie orale) disponibles en France

En 2013, l'**Uvedose®**, qui contient 2,5 mg de vitamine D3 (100 000 UI pour 2 mL), était la deuxième spécialité en prescription médicale obligatoire (PMO) vendue en quantité (36,5% de croissance moyenne annuelle entre 2010 et 2013) (114).

En 2014, parmi les spécialités contenant de la vitamine D comme principe actif en prescription médicale facultative (PMF), l'**Uvesterol D®** 5 000 UI/ml était la plus délivrée avec plus de 2,2 millions de boîtes, suivie par **ZyMaD®** avec 1,8 millions d'unités délivrées (115).

En prophylaxie ou pour corriger rapidement une carence en vitamine D, il existe également des émulsions injectables de vitamine D, administrées en nutrition parentérale, représentées dans le tableau 7 (111).

Vitamine D2 (ergocalciférol)
Sterogyl® 15 « A » 600 000 UI/1,5 ml, solution buvable en ampoule
Sterogyl® 15 « H » 600 000 UI/1,5 ml, solution injectable IM en ampoule
Vitalipid® Adultes , émulsion injectable pour perfusion
Vitalipid® Enfants , émulsion injectable pour perfusion
Vitamine D3 (cholécalfiérol) ou 25(OH)D3 (calcifédiol)
Vitamine D3 Bon® 200 000 U.I./1 ml, solution injectable IM en ampoule

Tableau 7 : Spécialités de vitamine D3 ou 25(OH)D3 (injectable) disponibles en France

Il existe également de nombreuses associations de calcium et de vitamine D, sous forme de comprimés ou de sachets, apportant le plus souvent (111) :

- 400 à 500 mg de calcium + 400 à 500 UI de vitamine D,
- 800 à 1 000 mg de calcium + 800 UI de vitamine D.

Ces spécialités sont indiquées dans :

- Correction des carences associées vitamino D-calciques chez le sujet âgé,
- Apport vitamino-calcique associé aux traitements spécifiques de l'ostéoporose, chez les patients carencés ou à haut risque de carence vitamino D-calcique.

b. En Suède

Les informations mentionnées ci-dessous émanent toutes du site Fass.se qui répertorie tous les médicaments commercialisés en Suède (116).

Des spécialités qui contiennent de la vitamine D3 sont indiquées pour prévenir et traiter la carence en vitamine D chez les adultes et les adolescents (Tab. 8).

Vitamine D3 (cholécalférol) ou 25(OH)D3 (calcifédiol)		
Non du médicament	Dose	Forme galénique
Kolekalciferol EBB®	20 000 UI	Solution buvable en gouttes
Detremin®	20 000 UI	Solution buvable en gouttes
Devitre®	400 UI	Comprimés à croquer
Divisun®	800 UI	Comprimés
Vigantol®	20 000 UI	Solution buvable en gouttes

Tableau 8 : Spécialités de vitamine D3 ou 25(OH)D3 (voie orale) disponibles en Suède

D-vitamin Olja ACO et **D-vitamin Vatten ACO®** sont des médicaments. Dans les deux cas, il s'agit d'une solution buvable de 25 mL dont chaque goutte contient 80 UI de vitamine D3. La dose recommandée pour les enfants de 0 à 2 ans et certains enfants jusqu'à 5 ans est de 5 gouttes par jour (400 UI).

Il est possible de retrouver de la vitamine D2 en nutrition parentérale : **Vitalipid® Adult** et **Vitalipid® Infant**. Ce sont des émulsions injectables pour perfusion administrées en nutrition parentérale.

3. Compléments alimentaires de vitamine D

En 2012, la Commission européenne s'est prononcée sur certaines allégations santé des aliments et des compléments alimentaires contenant de la vitamine D. Après examen des données scientifiques, il a été déclaré que ces produits peuvent prétendre contribuer (117) :

- A l'absorption intestinale et à l'utilisation du calcium et du phosphore,
- Au maintien de taux sanguins de calcium normaux,
- A la croissance normale des os des enfants,

- Au maintien de l'état normal des os, des muscles, des dents et du système immunitaire,
- A la division cellulaire.

Ces allégations ne sont possibles que si les produits contiennent au moins 15% des AJR (Apports Journaliers Recommandés) soit 0,75 µg de vitamine D pour 100 g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion (118).

Depuis novembre 2014, il existe une nouvelle allégation pour la vitamine D. Elle contribue :

- A réduire le risque de chute associé à l'instabilité posturale et à la faiblesse musculaire. Les chutes constituent un facteur de risque des fractures osseuses chez les hommes et les femmes de plus de 60 ans.

Cette allégation ne peut être utilisée que pour des suppléments alimentaires apportant au moins 15 µg de vitamine D par portion journalière. A ce titre, le consommateur doit être tenu informé que l'effet bénéfique est obtenu en consommant en moyenne 20 µg/jour de vitamine D, toutes sources confondues (119).

L'utilisation de compléments alimentaires est généralement plus importante dans les pays scandinaves que dans le reste de l'Europe. Par exemple, des études sur des individus âgés en Norvège et au Danemark ont montré que plus de la moitié utilisent des suppléments de vitamine D (120).

a. En France

Nous ne verrons ici que les compléments alimentaires que nous pouvons trouver dans les officines de France et qui ne possèdent que de la vitamine D mais il existe de nombreux complexes vitaminiques contenant de la vitamine D. La liste suivante n'est pas exhaustive. Le nombre de compléments alimentaires de vitamine D mis sur le marché ne cesse de croître, ainsi que le nombre d'unités délivrés dans les officines (115).

a.1. Pilege

D3 Biane® est un complément alimentaire qui contient par capsule : 327 mg d'huile de poisson, 100 mg d'acide gras oméga 3 et 5 µg de vitamine D3. La posologie est d'une capsule par jour.

D3 Biane Gouttes® contient pour 1 goutte 22 mg d'huile vierge de colza et 5 µg de vitamine D3. La posologie est d'une goutte par jour, à prendre directement pure ou mélangée à l'alimentation (121).

a.2. Phytobiolab

Oemine D2® est un complément alimentaire naturel qui apporte de la vitamine D2 végétale issue de levure préalablement exposée aux UV. Chaque gélule contient 5 µg de vitamine D2.

La posologie varie en fonction des besoins (1 à 3 gélule par jour) :

- 1 gélule pour le bien-être général, 20 jours par mois, par cure de 3 mois,
- 2 gélules pour l'effet cardiovasculaire, 5 jours sur 7,
- 3 gélules en cas de problème articulaire, pendant 10 jours, puis 1 gélule par jour pendant 2 mois.

Oemine D3® permet un apport en vitamine D3 issue du lichen boréal. Ce spray contient 5 µg de vitamine D3 soit l'équivalent de 200 UI (122).

[a.3. Solgar](#)

Vitamine D3® de Solgar est un complément alimentaire qui contient des gélules molles de vitamine D3. Chaque gélule contient l'équivalent de 400 UI soit 10 µg de vitamine D3 (123). Ce produit a été mis sur le marché en octobre 2013 (115).

[a.4. D.Plantes](#)

Le laboratoire D.Plantes se définit comme l'expert de la vitamine D3. Il a développé 4 formes différentes : une huile, une émulsion, des gélules et une formule végétale :

- **Vitamine D3 ++ Emulsion, Vitamine D3 ++ Huile et Vitamine D3 ++ Végétale** (issue du lichen boréale) apportent à l'aide d'une goutte par jour 400 UI de vitamine D3, l'équivalent de 10 µg. Le laboratoire recommande une goutte par jour toute l'année.
- **Vitamine D3** est un complément alimentaire à base de vitamine D3 issue de la lanoline. La posologie est d'une gélule par jour, ce qui correspond à 200 UI soit 5 µg (124).

[a.5. Nutergia](#)

Ergy D3® du laboratoire Nutergia contient de la vitamine D3 d'origine naturelle issue de la lanoline. Une fois extraite, cette cire est exposée aux UVB pour produire la vitamine D3. 1 goutte par jour apporte 5 µg (200 UI) de vitamine D3. (125) Mis sur le marché en 2013, ce complément alimentaire s'est vendu à plus de 49 000 unités en 2014, dans les officines françaises (115).

[a.6. Laboratoires Iprad](#)

Kipos 400® est un complément alimentaire de 30 capsules qui contient 10 µg de cholécalférol soit 400 UI de vitamine D3. La posologie est 1 capsule par jour au milieu d'un repas. Ce complément alimentaire peut être utilisé chez la femme enceinte, pendant l'allaitement et chez les enfants à partir de 6 ans (126). Ce produit s'est vendu à plus de 16 000 unités en 2014, dans les officines de France (115).

[a.7. Nutrisanté](#)

Vitamine D est dosé à 5µg/comprimé. La posologie est de 1 comprimé par jour à avaler avec un verre d'eau au moment du petit déjeuner. Mis sur le marché début 2013, ce produit s'est vendu à plus de 20 000 unités en 2014 (115).

a.8. EA pharma

Granions® Vitamine D3 contient par capsule :

Huile de poisson	360 mg
Huile de foie de Lieu Noir	40 mg
Vitamine D	5 µg (équivalent 200 UI)
Vitamine A	600 µg

Ce complément alimentaire peut être conseillé chez l'enfant dès 3 ans. La posologie est de 1 capsule par jour avec un verre d'eau, de préférence le matin au cours du petit déjeuner (127).

En 2014, cette spécialité s'est vendue à plus de 19 000 unités dans les officines en France (115).

Ces compléments alimentaires sont retrouvés en officine pour un montant variant de 6 à 16€.

Les français peuvent également se procurer des compléments de vitamine D dans des magasins biologiques qui proposent des produits bio issus du commerce équitable (Biocoop, La Vie Claire...). En plus de ces compléments de vitamine D, un grand nombre de produits contenant uniquement de l'huile de foie de morue sont disponibles en officine.

b. En Suède

Les produits mentionnés ci-dessous ne représentent pas une liste exhaustive.

b.1. Apoteket AB

Les compléments alimentaires ou médicaments de PMF (prescription médicale facultative) présentés sont ceux produits par Apoteket AB (la plus grande chaîne de pharmacies appartenant au gouvernement suédois) (128).

Apoteket D- vitamin® est un complément alimentaire qui contient 10 µg de vitamine D3 par comprimé. La posologie est de 1 à 2 comprimés par jour, à avaler au moment du repas.

Apoteket D vitamin 20 mikrogram® est un complément alimentaire contenant 20 µg de vitamine D3 par comprimé. Ceux-ci peuvent être avalés ou croqués ; ils sont aromatisés au citron. La posologie est de 1 comprimé au moment du repas.

b.2. ACO (Oméga Pharma)

ACO vitamin D 7,5 µg® contient 100 comprimés au goût de fraise pour des personnes de 4 à 60 ans. La posologie usuelle est de 1 comprimé par jour, à prendre au moment du repas. Les comprimés peuvent fondre dans la bouche, ils peuvent être mâchés ou encore avalés tels quels.

ACO vitamin D 10 µg[®] contient 100 comprimés au goût d'agrumes pour les adultes, les sujets âgés de 60 ans, les femmes enceintes et allaitantes. La posologie usuelle est de 1 comprimé par jour, à prendre au moment du repas. Les comprimés peuvent fondre dans la bouche, ils peuvent être mâchés ou encore avalés tels quels (129).

b.3. Mittval

TillVal Vitamin[®] D est un complément alimentaire sous forme de comprimé contenant chacun 10 µg de vitamine D3. La posologie est de 1/jour à prendre au moment du repas (130).

b.4. Pikasol

Pikasol Vitamin D[®] est un complément alimentaire qui combine l'oméga-3 et la vitamine D (3,3 µg) en une seule capsule. Chez l'adulte, la posologie est de 3 capsules par jour pendant les repas. Chez les femmes enceintes et allaitantes, la posologie est de 2 capsules par jour (131).

Les compléments alimentaires contenant de la vitamine D en Suède sont entre 5€ et 17€.

B. Autres conseils

1. Exposition au soleil et activité physique

Afin d'optimiser les concentrations de vitamine D durant l'hiver, il est nécessaire de prendre en considération les activités de plein air régulières. Il faut cependant faire attention au risque de cancer de la peau dû à une exposition prolongée au soleil ou une exposition qui serait sans protection (92). Il est essentiel pour les pharmaciens de rappeler aux patients qu'une exposition solaire est bénéfique dès lors qu'elle n'est pas prolongée et fréquente. Ainsi, la peau ne doit en aucun cas rougir. L'attitude à adopter est de s'exposer sans crème solaire, pendant une période, sans que la peau ne rougisse puis de se mettre à l'ombre ou mettre un vêtement couvrant (63). Une exposition au soleil du visage, des bras et des jambes (25% de la surface du corps) pendant 2 à 3 minutes, 2 ou 3 fois par semaine fournit l'équivalent de 5 à 10 µg/jour chez une personne à la peau claire. Environ 10 à 15 minutes/jour seraient nécessaires pour une personne à la peau foncée. (51) S'exposer les bras et les jambes (sans crème solaire) durant 5 à 30 minutes par jour (en fonction du moment de la journée, de la latitude et de la saison) entre 10h00 et 15h00, deux fois par semaine, est souvent suffisant pour avoir un taux adéquat de vitamine D. Il est à noter que l'exposition derrière une vitre n'est pas efficace car elle bloque les rayons UVB (62).

La dose érythémale minimale représente la dose d'UV minimale qu'une personne peut recevoir avant de déclencher un coup de soleil. Cette unité varie d'un individu à l'autre puisque la quantité d'UV nécessaire pour produire un coup de soleil varie en fonction du type de peau, du moment de l'année, de l'âge ou du comportement. La présence d'un coup de soleil signifie que la peau a été trop exposée au soleil et que l'ADN a subi des dommages. Ce sont ces dommages cumulés au cours de la vie qui induisent un risque de développer un can-

cer de la peau : mélanome ou carcinome (44). L'exposition en maillot de bain à une dose érythémale minimale est équivalente à l'ingestion d'environ 10 000-25 000 UI de vitamine D3 (66). Il est indispensable de rappeler aux patients de se protéger dans les situations les plus à risque pour la peau (en bateau, lorsque l'on fait du ski, en altitude, à midi ou dans des régions tropicales) : crème solaire, vêtements protecteurs, ombre d'un parasol sont de rigueur (29). En Australie, des recommandations d'exposition sont déclinées selon la latitude, la saison et d'autres facteurs de risque (132).

Si les personnes peuvent se mettre en maillot de bain, à la plage ou dans leur jardin, il est important de leur recommander de s'exposer un côté puis l'autre afin qu'un maximum de peau soit exposé au soleil. Une exposition brève le midi produit la même quantité de vitamine D qu'une exposition deux fois plus longue le matin ou l'après-midi (63). Il est important de rappeler aux patients de passer du temps à l'extérieur, et cela même s'il fait froid ou que le temps est couvert : faire une longue promenade, manger le déjeuner à l'extérieur, s'asseoir sur un banc et profiter du soleil. Il est également possible de conseiller aux patients de rendre leur environnement plus lumineux en ouvrant les fenêtres et en s'asseyant près d'une fenêtre chez soi ou au bureau par exemple. Il n'est pas rare de voir un nombre important de suédois profiter des rayons de soleil. Ils vont très fréquemment à l'extérieur au début du printemps jusqu'à l'automne. En Suède, la pratique du vélo est très fréquente. Ils l'utilisent notamment pour se rendre sur leur lieu de travail. L'activité physique régulière est bénéfique. Elle est souvent réalisée à l'extérieur et permet de diminuer stress et anxiété, qui sont des symptômes du TAS.

2. Cabines de bronzage

Aux Etats-Unis, afin de favoriser la production de vitamine D, les lampes des cabines de bronzage émettent de plus en plus de rayons UVB (29). Ces cabines de bronzage émettent 2 à 6% d'UVB et sont donc une source de vitamine D lorsqu'elles sont utilisées avec modération (62). Une étude réalisée en 2004, aux Etats-Unis a montré que les personnes utilisant des cabines de bronzage avaient une concentration sérique de 25(OH)D 90% supérieure aux personnes témoins n'utilisant pas ces cabines ($115,5 \pm 8,0$ nmol/L versus $60,3 \pm 3,0$ nmol/L). De plus, les personnes bronzant avec les cabines avaient une densité minérale osseuse au niveau de la hanche significativement plus élevée. Il en était de même pour le Z-score (différence entre la mesure réalisée chez un individu et la moyenne des sujets du même âge et du même sexe) (64).

Pour les personnes présentant une malabsorption des graisses, l'exposition à une cabine de bronzage pendant 30 à 50% du temps recommandé pour bronzer (avec de la crème solaire sur le visage) est un excellent moyen de traiter et prévenir la carence en vitamine D (62).

3. Alimentation

Les norvégiens donnent aux enfants de l'huile de foie de morue chaque jour, source de vitamine D, en traitement préventif de plusieurs affections. De plus, ils augmentent leurs activités sociales durant la période sombre (39). Il est important de recommander aux patients de manger du poisson gras chaque semaine puisqu'ils sont source de vitamine D. Début septembre 2015, une méta-analyse réalisée en Chine a rassemblé les données de 26 études incluant 150 278 individus. Les patients intégrés dans le groupe consommant le plus de poisson avaient, globalement, un risque de dépression diminué de 17%. Tous les types d'études (de cohorte ou transversales) présentaient cette tendance. Cependant, cette tendance n'était significative que dans les études conduites en Europe (133).

Partie V : Etude comparative entre le manque de soleil et la prise de vitamine D, pendant l'hiver, entre la Suède et la France

A. Introduction

La prévalence du TAS semble être de plus en plus importante en fonction de la latitude, probablement due à une diminution de la durée d'éclairement pendant l'hiver. En Suède, la lumière du soleil est limitée pendant l'hiver. Göteborg est à une latitude de 57° alors que Paris se situe à une latitude de 48°. Pendant les mois d'hiver de décembre et janvier, il y a presque deux heures d'éclairement en moins à Göteborg par rapport à Paris (Fig. 11).

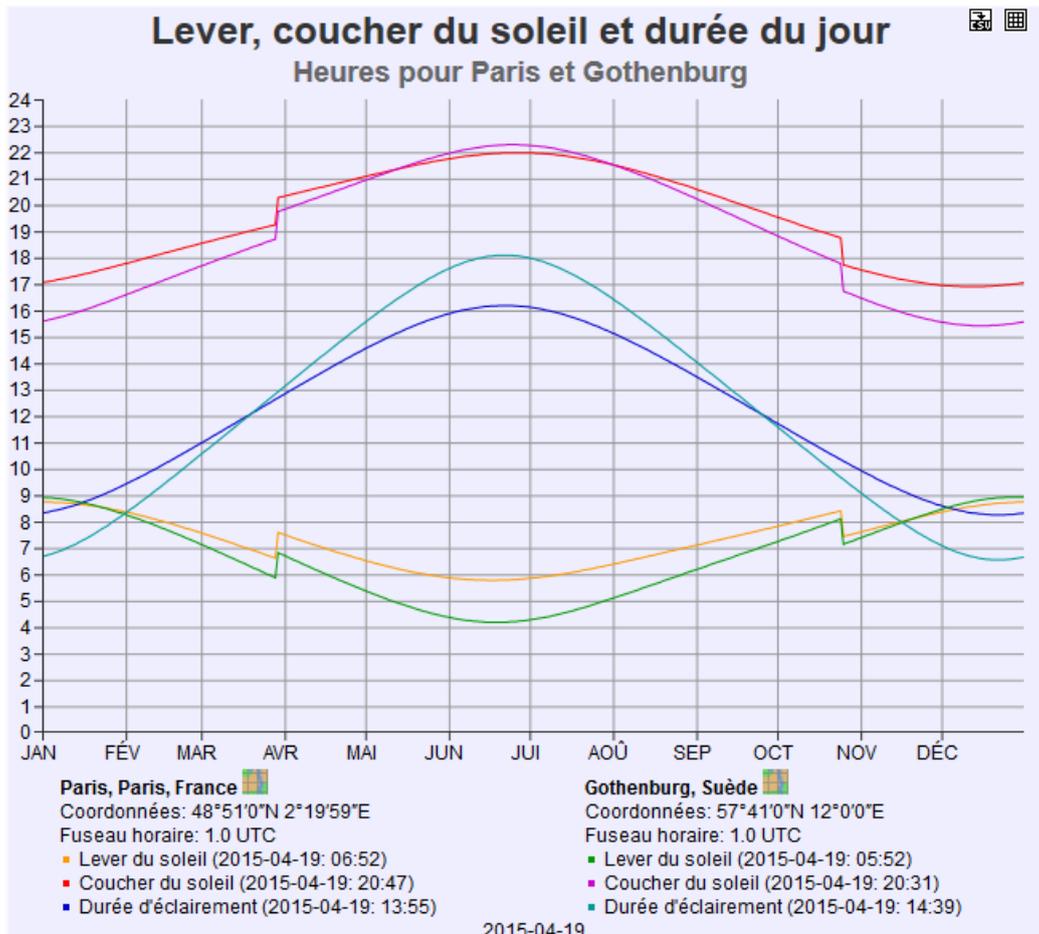


Figure 11 : Graphe montrant la différence entre l'heure du lever, du coucher du soleil et la durée d'éclairement entre Paris et Göteborg (134)

En parallèle, l'ingestion de vitamine D alimentaire ou par supplémentation est plus élevée dans les pays scandinaves que dans le reste de l'Europe. Il est ainsi envisageable que les suédois se supplémentent en vitamine D durant l'hiver dans le but de ne pas développer un TAS.

B. Objectif

L'objectif de l'étude est de décrire la présence potentielle d'un état dépressif et la prise de vitamine D entre la France et la Suède puis d'évaluer l'impact de la supplémentation en vitamine D sur la dépression.

C. Méthodologie

L'enquête a été réalisée à l'aide d'un questionnaire traduit en français et en anglais (Annexes 4 et 5). Ce questionnaire a été établi et simplifié sur la base des questions du questionnaire d'évaluation à caractère saisonnier développé par Rosenthal. Cette enquête a été proposée à des individus se présentant spontanément dans une officine proche d'un centre commercial en France, dans les Hauts de Seine (latitude identique à Paris), et en Suède, à Göteborg. L'enquête a été réalisée en Suède la semaine 18 et en France la semaine 20 de l'année 2015.

Les données récoltées ont été soumises au test statistique du Khi-deux. Ce test permet de définir le caractère significatif de la différence de résultats obtenus entre la Suède et la France et entre les personnes supplémentées en vitamine D ou non. La valeur de p inférieure à 0,05 nous permet de conclure qu'il y a une différence significative entre les deux groupes analysés.

D. Résultats

Au total, 50 personnes ont rempli le questionnaire en Suède (78% des femmes et 22% des hommes) et 59 en France (75% des femmes et 25% des hommes).

La répartition des personnes interrogées en France et en Suède en fonction de l'âge est représentée dans le tableau 9.

Catégorie d'âge	Suède	France
Moins de 18 ans	4%	3%
De 18 à 29 ans	34%	32%
De 30 à 49 ans	22%	41%
De 50 à 64 ans	26%	20%
Plus de 65 ans	14%	3%

Tableau 9 : Répartition des individus selon l'âge

1. Résultats bruts

Les résultats de l'enquête pour la France et la Suède sont représentés respectivement en annexes 6 et 7.

Parmi les suédois interrogés, 50% se sentent davantage irritables l'hiver que l'été contre 46% pour les français. En ce qui concerne le sentiment de déprime, 62% des suédois se disent plus déprimés l'hiver que l'été ; le taux atteint 71% pour les français. L'anxiété est quasi similaire entre les populations suédoise et française (respectivement 40% et 42%). En général, 86% des suédois sont plus fatigués l'hiver que l'été contre 81% pour les français (Fig. 12).

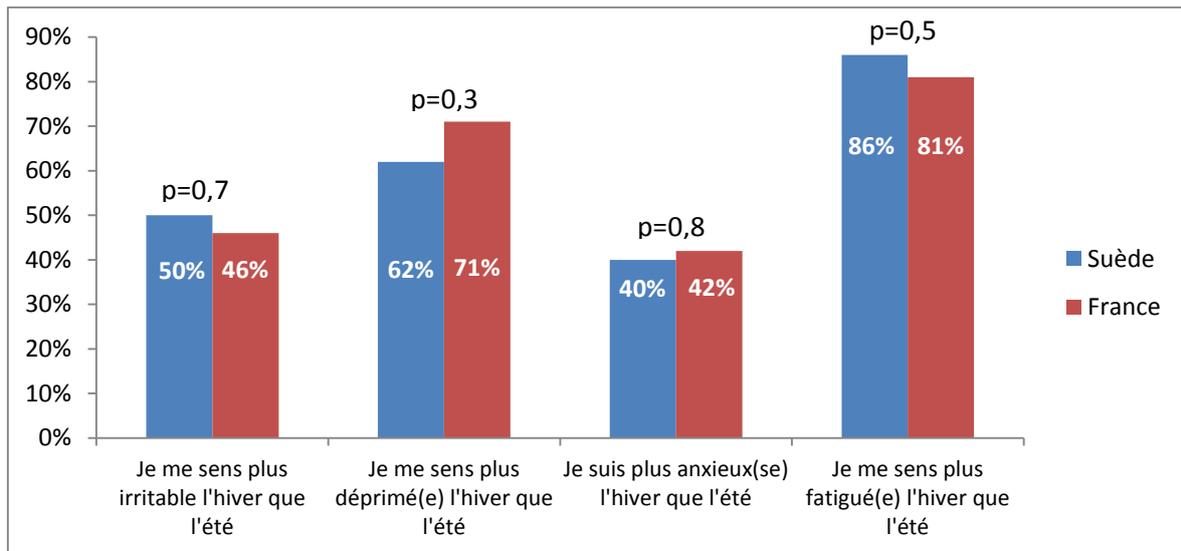


Figure 12 : Différence de sentiments entre la Suède et la France pendant l'hiver

Parmi les suédois interrogés, 74% dorment plus longtemps pendant l'hiver que pendant l'été contre 51% des français. Concernant l'appétit, 68% des français ont déclaré manger davantage pendant l'hiver que pendant l'été contre 32% pour les suédois. Dans les deux cas, la différence de comportement entre la Suède et la France est significative ($p < 5\%$) (Fig. 13).

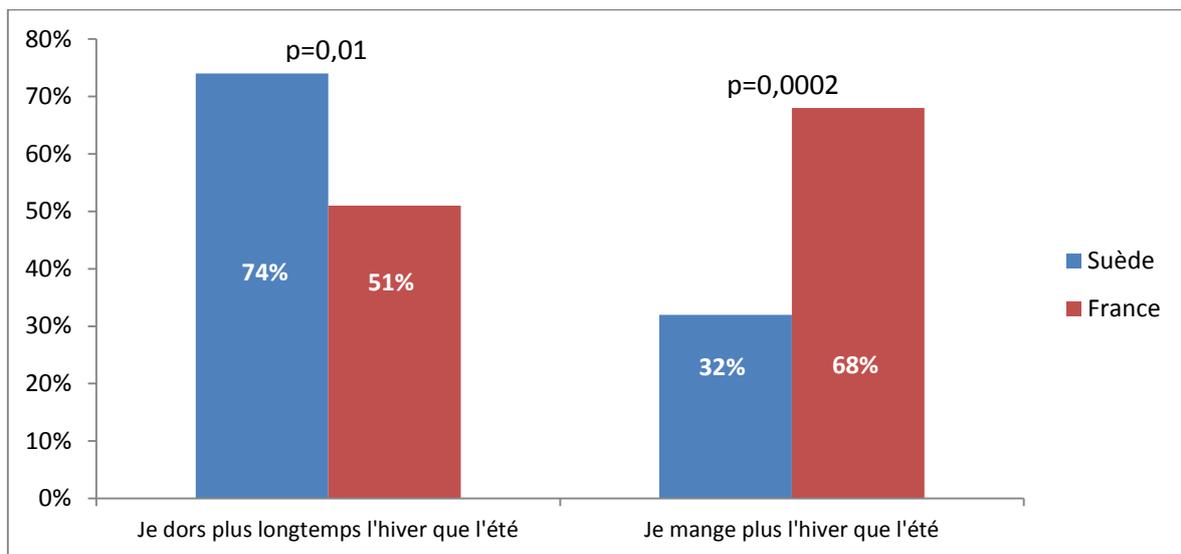


Figure 13 : Différence de comportement physiologique entre la Suède et la France pendant l'hiver

Plus de 50% des suédois passent au moins une semaine dans un pays plus ensoleillé l'hiver (France, Espagne...) ; ils sont deux fois moins nombreux en France (25%) ($p < 5\%$). Près de l'intégralité des suédois (98%) passent 30 minutes par jour à l'extérieur l'été ; ce taux passe à 70% pendant l'hiver. Parmi les français interrogés, 92% ont déclaré passer 30 minutes par jour à l'extérieur l'été ; ce taux tombe à 71% l'hiver (Fig. 14).

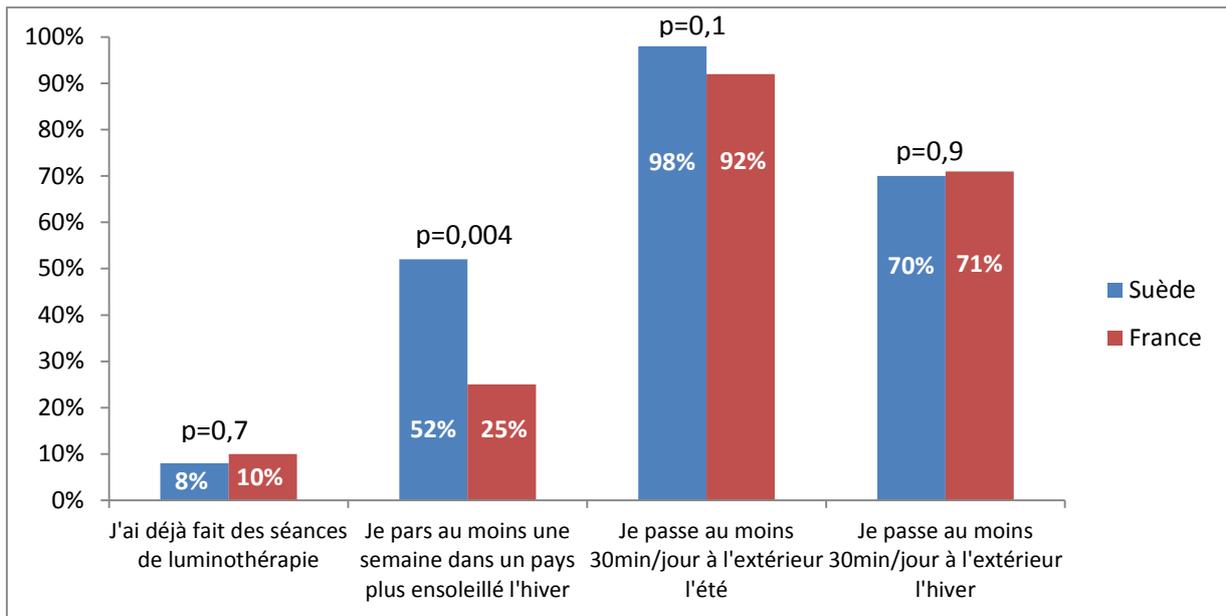


Figure 14 : Différences d'attitudes face à la lumière du soleil entre la France et la Suède

En général, 17% des français mangent du poisson gras au moins 3 fois par semaine. Ce pourcentage passe à 42% pour la Suède. De même, les suédois font de l'activité physique pendant l'hiver à hauteur de 86% versus 61% pour les français. Dans les deux cas, la différence de comportement entre la Suède et la France est significative ($p < 5\%$) (Fig. 15).

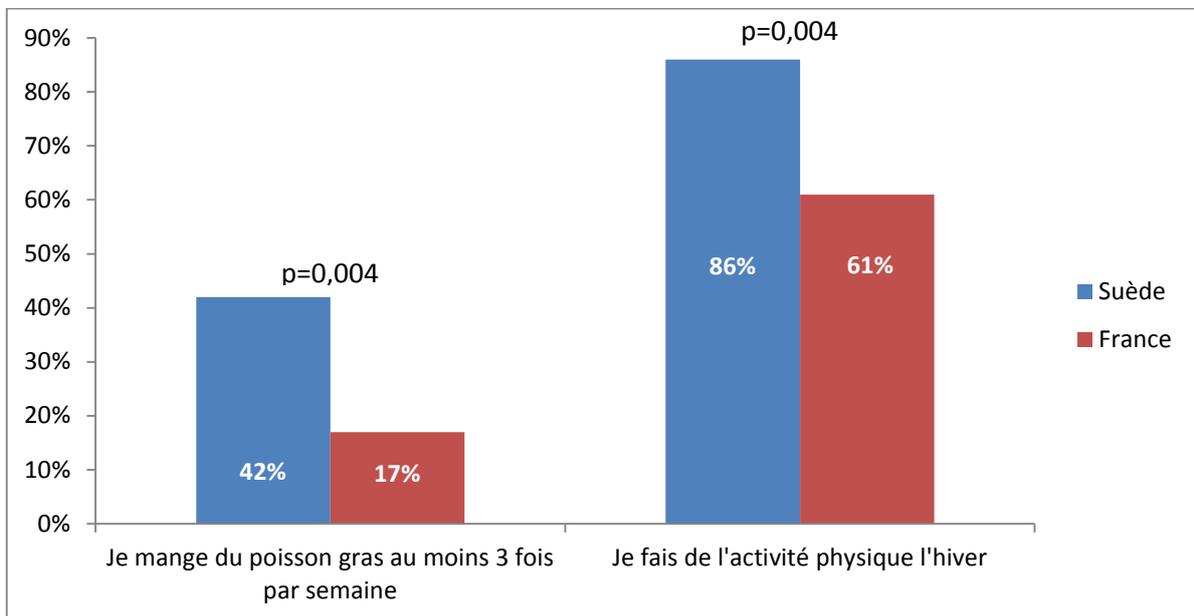


Figure 15 : Différences d'alimentation en poisson gras et pratique d'une activité physique pendant l'hiver entre la France et la Suède

En ce qui concerne la prise en charge, 62% des suédois et 80% des français interrogés ont déclaré avoir pris un complément alimentaire ou un traitement spécifique l'hiver dernier ($p < 5\%$) (Fig. 16). 44% des suédois ont pris de la vitamine D cet hiver contre 42% pour les français.

La prise de magnésium est beaucoup plus fréquente en France (48%) versus la Suède (seulement 26%) ($p < 5\%$). Le pourcentage de français et de suédois interrogés qui prennent des antidépresseurs est similaire (5% et 6% respectivement).

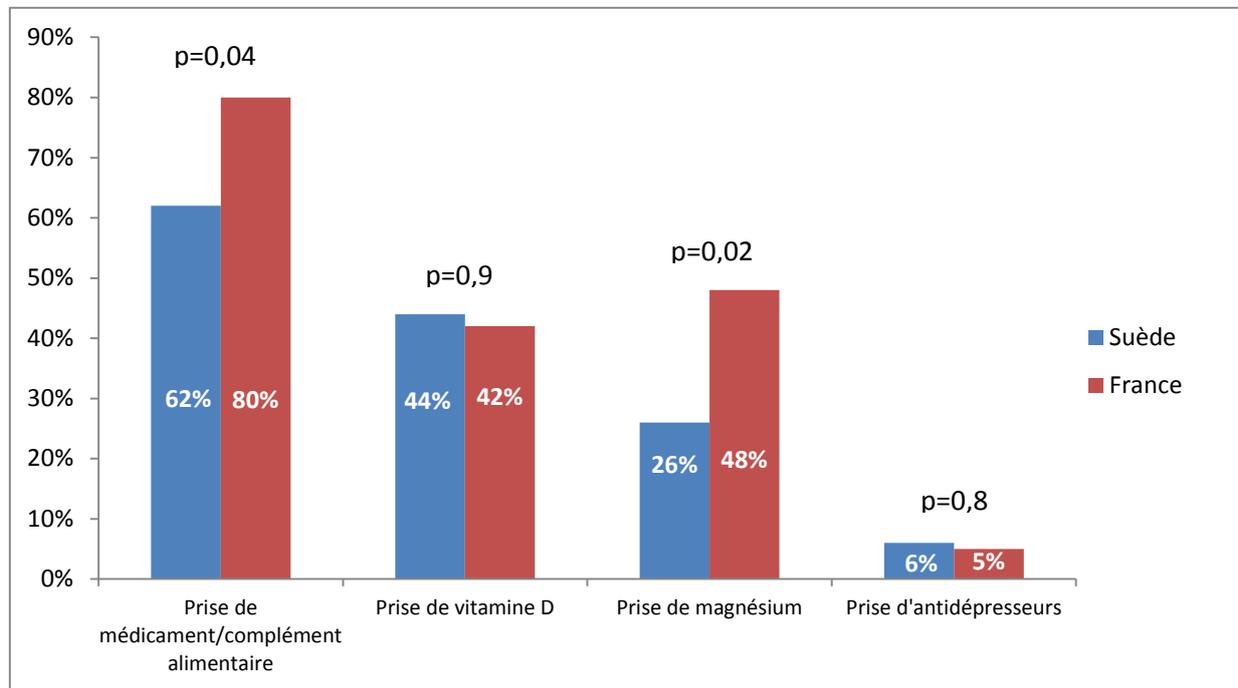


Figure 16 : Différence de prise de médicaments/compléments alimentaires

2. Résultats croisés

Au global, dans l'étude, 47 personnes ont déclaré avoir pris de la vitamine D contre 62 qui n'ont pas eu de supplémentation.

Parmi les individus qui ont pris de la vitamine D, ils sont globalement plus nombreux à se sentir plus irritables (53%), plus déprimés (68%), plus anxieux (49%) et plus fatigués (87%) l'hiver que l'été par rapport aux personnes non supplémentées (respectivement, 44%, 66%, 35%, 81%). Cependant, ces résultats ne sont pas significatifs (Fig. 17).

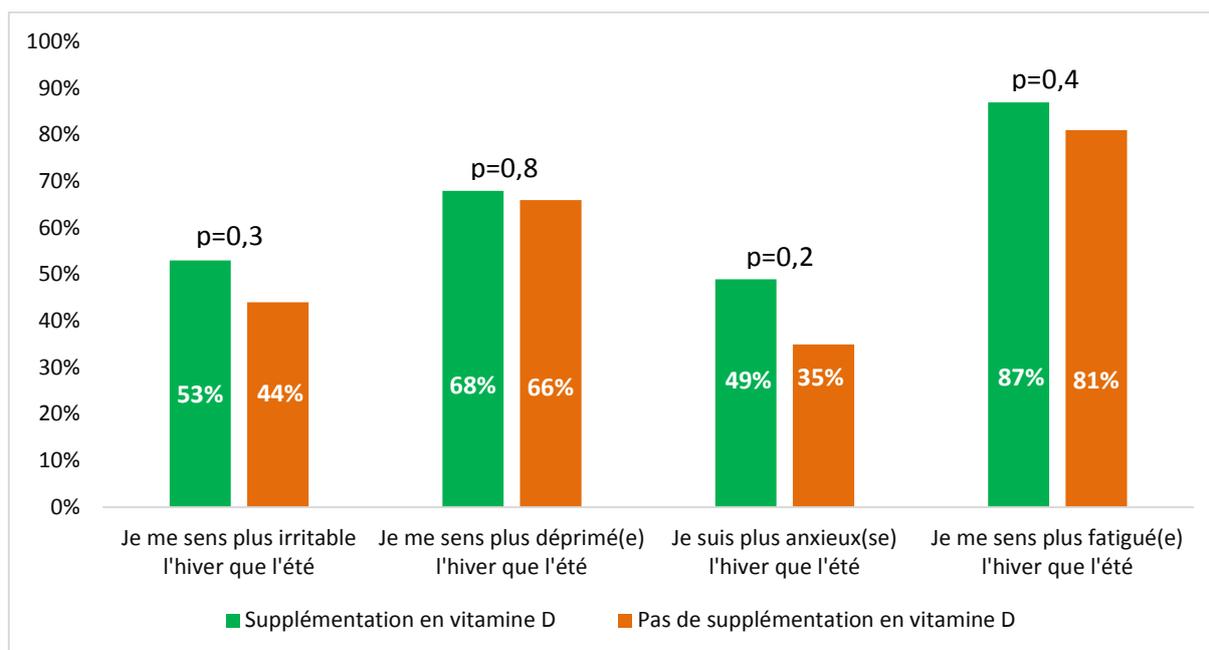


Figure 17 : Différence de sentiments entre les personnes supplémentées ou non en vitamine D

E. Discussion

Le questionnaire en France a été réalisé dans deux officines différentes de la région parisienne car il existe une importante hétérogénéité des prescriptions en vitamine D. La première pharmacie établie à Rueil-Malmaison a délivré, en 2014, 350 spécialités d'Uvedose® par mois soit 4 155 sur l'année. La deuxième pharmacie installée à la Défense a délivré, en 2014, 450 spécialités d'Uvedose®. Cette pharmacie vend des compléments alimentaires de vitamine D des laboratoires Solgar et EA Pharma. En 2014, 53 boîtes de 100 capsules de Vitamine D3 Solgar® ont été vendues et 25 de Granion® (produit référencé dans la pharmacie en juillet 2014 uniquement).

Dans la population générale, en ce qui concerne les sentiments, davantage de suédois se sentent plus irritables et plus fatigués l'hiver que l'été par rapport aux français. En revanche, les français sont plus nombreux à se sentir plus déprimés et plus anxieux l'hiver que l'été versus les suédois. Cependant, ces résultats ne sont pas significatifs. Ce résultat semble contradictoire avec les résultats mentionnés précédemment à savoir une prévalence du TAS en France de 3 à 5% versus 8% en Suède. Même en considérant la forme atténuée du TAS, la prévalence en France est de 10 à 15% pour la versus 10,8% en Suède (10) (12). Il est à noter que le diagnostic de TAS ne peut être basé uniquement sur le symptôme « Etat dépressif » ; pour diagnostiquer un TAS, quatre critères sont nécessaires.

La différence de comportement physiologique entre la Suède et la France pendant l'hiver est significative. Les suédois sont 45% plus nombreux que les français à dormir plus l'hiver que l'été. Ceci pourrait être dû au fait que les nuits sont beaucoup plus longues l'hiver en Suède

par rapport à la France, ce qui encourage les suédois à dormir plus longtemps (134). En revanche, la différence la plus notable de comportement physiologique porte sur l'alimentation. En effet, les français sont près de 112% plus nombreux que les suédois à rapporter manger davantage l'hiver que l'été.

Il est intéressant de noter que les suédois sont deux fois plus nombreux que les français à déclarer aller au moins une semaine dans un pays plus ensoleillé l'hiver (différence significative). Sans pour autant aller dans un pays plus ensoleillé, il est possible pour les parisiens de passer plus de temps au soleil en descendant dans le sud de la France. En revanche, Göteborg étant situé relativement au sud par rapport au pays suédois, il est plus difficile pour les personnes habitant cette ville d'aller encore plus au sud en restant dans leur pays. De plus, les personnes interrogées en Suède sont plus âgées que les français et ont donc potentiellement plus de temps libre et/ou d'argent pour voyager. Cet item a un impact direct sur la production endogène de vitamine D et pourrait, en partie, expliquer pourquoi les suédois se sentent moins déprimés que les français pendant l'hiver (85).

Les suédois sont deux fois plus nombreux à manger du poisson gras au moins 3 fois par semaine que les français (différence significative). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'étude a été menée à Göteborg qui se situe au niveau du fleuve Göta älv près de la mer du Nord où l'on trouve beaucoup de poissons. Près de 9 suédois sur 10 font de l'activité physique l'hiver versus 6 français sur 10 (différence significative). Ces deux critères permettent d'apporter de la vitamine D à l'organisme (alimentaire et synthèse cutanée) et pourraient, là encore, expliquer les résultats obtenus sur l'état dépressif.

Les apports nutritionnels conseillés sont plus importants en Suède par rapport à la France :

- En France : 5 µg/jour (200 UI/jour) chez les adultes et les enfants de plus de 3 ans et 10 à 15 µg/jour (400 - 600 UI/jour) chez les personnes âgées (53).
- En Suède : 10 µg/jour (400 UI/jour) pour tous les enfants et les personnes de moins de 75 ans et 20 µg/jour (800 UI/jour) pour les personnes âgées de plus de 75 ans et celles avec une exposition faible au soleil, l'ingestion recommandée (55).

Le pourcentage de suédois prenant de la vitamine D pendant l'hiver semble être légèrement plus important que celui des français (respectivement 44% et 42%). Cependant, ces résultats ne sont pas significatifs. Ainsi, les apports nutritionnels conseillés associés aux résultats obtenus permettent de penser que les suédois ont besoin de davantage de vitamine D que les français pendant l'hiver, probablement dû à une durée d'éclairement plus faible. De plus, il est intéressant de constater que les suédois qui prennent de la vitamine D ont principalement choisi leur supplémentation eux-mêmes en officine alors que les français ont majoritairement reçu une ordonnance de leur médecin. Ces résultats sont en ligne avec l'existence du gradient nord-sud concernant l'utilisation de compléments alimentaires : la consommation est plus importante dans les pays de l'Europe du Nord. De même, les femmes consomment davantage de compléments alimentaires que les hommes (50). Ceci peut s'expliquer du fait que le sys-

tème de santé français rembourse les médicaments lorsqu'ils sont prescrits et que les médecins ont davantage conscience des bienfaits d'une supplémentation en vitamine D pendant l'hiver. En Suède, les individus eux-mêmes sont plus sensibilisés sur ce que pourrait entraîner une insuffisance en vitamine D. Il est possible de penser que les compléments alimentaires de vitamine D sont apparus plus tardivement en France qu'en Suède dans les officines.

En revanche, la prise de magnésium est plus importante en France qu'en Suède. Ceci peut être dû à une sensibilisation plus importante concernant ce minéral par rapport à la vitamine D de la part des prescripteurs, des pharmaciens ou des industriels. Dans les deux pays, spontanément, certaines personnes ont dit avoir pris des compléments en vitamine C, vitamine B, des complexes multivitaminés, du ginseng. Une personne a également déclaré qu'elle achetait des compléments alimentaires dans des magasins de médecine naturelle, qui sembleraient être fréquents en Suède, au détriment des officines.

Cette étude n'a pas été en mesure de montrer de façon significative que la vitamine D permet de diminuer certains symptômes associés au TAS. Ces résultats expliquent peut-être que les personnes qui ont eu recours à la vitamine D pendant l'hiver sont celles qui se sentaient le moins bien (irritabilité, fatigue, dépression, anxiété)... En revanche, 56 à 86% des personnes supplémentées en vitamine D (respectivement en France et en Suède) ont déclaré se sentir mieux après la cure.

Les résultats ne sont cependant pas représentatifs de la population générale puisque nous n'avions qu'une cinquantaine de sujets interrogés en Suède et en France. Nous avons uniquement une tendance sur la présence de troubles affectifs saisonniers et l'utilisation de la vitamine D. Nous ne pouvons pas conclure sur une pathologie telle que les troubles affectifs saisonniers avec les questions posées car nous aurions dû intégrer une notion de récurrence sur les deux dernières années. Il faut noter également que les réponses des personnes ne se basent que sur du déclaratif, ce qui ne représente pas forcément la réalité. En effet, il est possible que certaines personnes n'aient pas voulu répondre honnêtement par peur d'un jugement ou qu'elles ne se souviennent pas si elles ont pris ou non de la vitamine D par exemple. Il serait intéressant d'effectuer cette enquête pendant les mois d'hiver (de novembre à février). Enfin, l'enquête a été réalisée en milieu urbain ; il serait intéressant de voir si les données sont similaires en milieu rural où les personnes passent généralement davantage de temps à l'extérieur (activités telles que le jardinage, les balades...).

F. Conclusion de l'étude comparative entre le manque de soleil et la prise de vitamine D, pendant l'hiver, entre la Suède et la France

Il n'y a pas de différence significative sur la présence de troubles dépressifs entre les deux populations. De même, la prise de vitamine D pendant l'hiver est similaire entre les deux populations. Cette étude n'a pas été en mesure de montrer de façon significative que la vitamine D permet de diminuer certains symptômes associés au TAS. En revanche, la vitamine D contribue au sentiment de bien-être.

Conclusion

Le trouble affectif saisonnier est une pathologie largement invalidante pour les personnes qui en sont atteintes et leurs familles. Sa prévalence varie de 3 à 10% en fonction de la latitude. Le TAS semble avoir plusieurs étiologies possibles. Une carence en vitamine D pourrait conduire au développement de cette pathologie. En effet, la vitamine D est liée au rythme circadien, à la synthèse de la sérotonine, aux voies dopaminergiques qui sont autant de facteurs impliqués dans le développement du TAS.

L'hypovitaminose D est très fréquente dans le monde puisqu'un milliard d'individus en est atteint. Cette carence qui touche tous types de personnes a des conséquences qui peuvent être dramatiques. Pour cette raison, il est nécessaire de supplémenter les personnes les plus à risque telles que les enfants, les femmes enceintes, les personnes voilées, les sujets âgés.

Il semble que les suédois aient davantage conscience de l'intérêt de cette supplémentation, notamment l'hiver, par rapport aux français. De même, les pharmaciens suédois semblent plus sensibilisés à proposer un complément alimentaire de vitamine D à leurs patients.

Les médecins généralistes ont un rôle important à jouer afin d'identifier les patients présentant un TAS et de leur prescrire des séances de luminothérapie. Ils doivent également s'assurer que les patients ne présentent pas une carence en vitamine D. Les pharmaciens d'officine se doivent de sensibiliser les patients aux pathologies provoquées par une carence en vitamine D. Ceci passe par l'accompagnement des patients en leur prodiguant des conseils : exposition au soleil, prise d'une supplémentation en vitamine D, alimentation variée contenant du poisson gras et pratique d'une activité physique en extérieur. Les pharmaciens devraient systématiquement échanger avec leurs patients afin de s'assurer que ceux les plus à risque sont supplémentés en vitamine D.

Bibliographie

1. Penckofer S., Kouba J., Byrn M. Vitamin D and depression : Where is all the Sunshine ? Issues in Mental Health Nursing. 2010, Vol. 31, 6, pp. 385-393.
2. Nilsson E. Is memory impaired in seasonal affective disorder ? A review of literature. Acta Psychologica Sinica. 2009, Vol. 41, 11, pp. 1075-1080.
3. Humble M.B. Vitamin D, light and mental health. Journal of Photochemistry and Photobiology. 2010, Vol. 101, 2, pp. 142-149.
4. Kurlansik S.L., Ibay A.D. Seasonal Affective Disorder. American Family Physician. 2012, Vol. 86, 11, pp. 1037-1041.
5. Targum S.D., Rosenthal N. Seasonal Affective Disorder. Psychiatry. 2008, Vol. 5, 5, pp. 31-33.
6. Stewart A.E., Roecklein K.A., Tanner S., Kimlin M.G. Possible contributions of skin pigmentation and vitamin D in a polyfactorial model of seasonal affective disorder. Medical Hypotheses. 2014, Vol. 83, 5, pp. 517-525.
7. Rastad C. Winter Fatigue and Winter Depression: Prevalence and Treatment with Bright Light. 2009.
8. Rohan K.J., Roecklein K.A., Haaga D.A.F. Biological and Psychological Mechanisms of Seasonal Affective Disorder: A Review and Integration. Current Psychiatry Reviews. 2009, Vol. 5, pp. 37-47.
9. Gagné A.M., Bouchard G., Tremblay P., Sasseville A., Hébert M. Quand la saison devient synonyme de dépression. Médecine/Sciences. 2010, Vol. 26, 1, pp. 79-82.
10. http://archives-fig-st-die.cndp.fr/actes/actes_2000/martindelasoudiere/article.htm.
[Online]
11. Azorin J.M., Adida M., Belzeaux R. Frequency and characteristics of individuals with seasonal pattern among depressive patients attending primary care in France. General Hospital Psychiatry. 2015, Vol. 37, pp. 76-80.
12. Rastad C., Sjöden P.O., Ulfberg J. High prevalence of self-reported winter depression in a Swedish county. Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2005, Vol. 59, 6, pp. 666-675.
13. Rastad C., Ulfberg J., Sjöden P.O. High prevalence of self-reported depressive mood during the winter season among Swedish senior high school students. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. 2006, Vol. 45, 2, pp. 231-238.
14. Westrin A., Lam R.W. Seasonal affective disorder: a clinical update. Annals of Clinical Psychiatry. 2007, Vol. 19, 4, pp. 239-246.

15. Rohan K.J., Tierney Lindsey K., Roeklein K.A., Lacy T.J. Cognitive-behavioral therapy, light therapy, and their combination in treating affective disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2004, Vol. 80, pp. 273-283.
16. Levitan R. The chronobiology and neurobiology of winter seasonal affective disorder. *Dialogues in Clinical NeuroSciences*. 9, 2007, Vol. 3, pp. 315-324.
17. Mersch P.P., Vastenburg N.C., Meesters Y., Bouhuys A.L., Beersma D.G.M., Van Den Hoofdakker R.H., Den Boer J.A. The reliability and validity of the Seasonal Pattern Assessment Questionnaire: a comparison between patient groups. *Journal of Affective Disorders*. 80, 2004, pp. 209-219.
18. Graw P., Gisin B., Wirz-Justice A. Follow-up study of seasonal affective disorder in Switzerland. *Psychopathology*. 1997, Vol. 30, 4, pp. 208-214.
19. Schwartz P.J., Brown C., Wehr T.A., Rosenthal N.E. Winter seasonal affective disorder: a follow-up study of the first 59 patients of the National Institute of Mental Health Seasonal Studies Program. *The American Journal of Psychiatry*. 1996, Vol. 153, 8, pp. 1028-1036.
20. <http://www.cmhanl.ca/pdf/Seasonal%20Affective%20Disorder%20%28SAD%292.pdf>. [Online]
21. Jacobsen F.M., Wehr T.A., Sack D.A., James S.P., Rosenthal N.E. Seasonal affective disorder: a review of the syndrome and its public health implications. *American Journal of Public Health*. 1987, Vol. 77, 1, pp. 57-60.
22. <http://www.inserm.fr/espace-journalistes/environnement-de-travail-de-faible-luminosite-remettre-a-l-heure-son-horloge-biologique>. [Online]
23. Monteleone P., Martiadis V., Maj M. Circadian rhythms and treatment implications in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2011, Vol. 35, 7, pp. 1569-1574.
24. Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine du sommeil*. 2009, Vol. 6, pp. 12-24.
25. Jacobsen J.M., Wehr T.A., Sack D.A., James S.P., Rosenthal N.E. Seasonal Affective Disorder: A Review of the Syndrome and its Public Health Implications. *American Journal of Public Health*. 1987, Vol. 77, 1, pp. 57-60.
26. Gupta A., Sharma P.K., Garg V.K., Singh A.K., Mondal S.C. Role of serotonin in seasonal affective disorder. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 1, 2013, pp. 49-55.
27. Sher L. Genetic studies of seasonal affective disorder and seasonality. *Comprehensive Psychiatry*. 42, 2001, Vol. 2, pp. 105-110.

- 28.HAS. Guide - Affection de longue durée. Affections psychiatriques de longue durée Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte. 2009.
- 29.Dr Houssin. Soleil, mensonges et propagandes-Tous les bienfaits de la vitamine D. s.l. : Thierry Souccar Editions, 2010.
- 30.http://www.routard.com/mag_info/4602/un_cafe_de_lumiere_contre_la_deprime_hiver_nale.htm. [Online]
- 31.<http://www.solvital.fr/>. [Online]
- 32.Golden R.N., Gaynes B.N., Ekstrom R.D., Hamer R.M., Jacobsen F.M., Suppes T., Wisner K.L., Nemeroff C.B. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: A review and meta-analysis of the evidence. *The American Journal of Psychiatry*. 2005, Vol. 162, 4, pp. 656-662.
- 33.Wirz-Justice A., Cojochen C. . Rythmes circadiens et depression: possibilités de traitements chronobiologiques. *Forum Médical Suisse*. 2011, Vol. 11, 32-33, pp. 536-541.
- 34.Cheung A., Dewa C., Michalak E.E., Browne G., Levitt A., Levitan R.D., Enns M.W., Morehouse R.L., Lam R.W. Direct health care costs of treating seasonal affective disorder: a comparison of light therapy and fluoxetine. *Depression Research and Treatment*. 2012.
- 35.Lam R.W., Levitt A.J., Levitan R.D., Enns M.W., Morehouse R., Michalak E.E., Tam E.M. The Can-SAD study : a randomized controlled trial of the effectiveness of light therapy and fluoxetine in patients with winter seasonal affective disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 2006, Vol. 163, pp. 805-812.
- 36.Wirz-Justice A., Graw P., Kräuchi K., Sarrafzadeh A., English J., Arendt J., Sand L. « Natural » light treatment of seasonal affective disorder. *Journal of Affective Disorders*. 1996, Vol. 37, 2-3, pp. 109-120.
- 37.Modell J.G., Rosenthal N.E., Harriett A.E., Krishen A., Asgharian A., Foster V.J., Metz A., Rockett C.B., Wightman D.S. Seasonal affective disorder and its prevention by anticipatory treatment with bupropion XL. *Biological Psychiatry*. 58, 2005, Vol. 8, pp. 658-667.
- 38.<http://www.mayoclinic.org/>. [Online]
- 39.Stuhlmiller C.M. Understanding seasonal affective disorder and experiences in northern Norway. *Journal of Nursing Scholarship*. 1998, Vol. 30, 2, pp. 151-156.
- 40.<http://www.thelocal.se/20121127/44690>. [Online]
- 41.Salle B., Duhamel J.F. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. 2012, Vol. 196, 4-5, pp. 1011-1015.
- 42.HAS. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Rapport d'évaluation technologique. 2003.

- 43.<http://www.chimix.com/an14/bts14/chim5.html>. [Online]
- 44.Scientific Advisory Committee on Nutrition. Draft Vitamin D and Health report. 2015.
- 45.Esterle L., Rothenbuhler A., Linglart A. Rôle de la vitamine D et risque de maladies auto-immunes/cancers. Oilseeds and fats, Crops and Lipids. 2014, Vol. 21, 3.
- 46.Briot K., Audran M., Cortet B., Fardellone P., Marcelli C., Orcel P., Vellas B., Thomas T., Roux C. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. La Presse Médicale. 2009, Vol. 38, 1, pp. 43-54.
- 47.Holick M.F. High prevalence of Vitamine D inadequacy and implications for health. Mayo Clinic Proceedings. 2006, Vol. 81, 3, pp. 353-373.
- 48.<https://pro.anses.fr/TableCIQUAL/index.htm>. [Online]
- 49.Chen T.C., Chimeh F., Lu Z., Mathieu J., Person K.S., Zhang A., Kohn N., Martinello S., Berkowitz R., Holick M.F. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. Archives of Biochemistry and Biophysics. 2007, Vol. 460, 2, pp. 213-217.
- 50.Spiro A., Buttriss J.L. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. Nutrition Bulletin. 2014, Vol. 39, 4, pp. 322-350.
- 51.Norden. Nordic Nutrition Recommendations. 2012.
- 52.Ross C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B. Dietary reference intakes: calcium-vitamin D. The national academies press. National Academies Press. 2011.
- 53.<https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>. [Online]
- 54.<http://www.academie-medecine.fr/publication100036502/>. [Online]
- 55.<http://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/vitamin-d/>. [Online]
- 56.Lanham-New S.A., Buttriss J.L., Miles L.M., Ashwell M., Berry J.L., Boucher B.J., Cashman K.D., Cooper C, Darling AL, Francis R.M., Fraser W.D., de Groot C.P., Hyppönen E., Kiely M., Lamberg-Allardt C., Macdonald H.M., Martineau A.R., Masud T. Proceedings of the Rank Forum on Vitamin D. British Journal of Nutrition. 2011, Vol. 105, 1, pp. 144-156.
- 57.Benhamou C.L., Souberbielle J.C., Cortet B., Fardellone P., Gauvain J.B., Thomas T. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. La Presse Médicale. 2011, Vol. 40, pp. 673-682.
- 58.Vieth R., Chan P.C., MacFarlane G.D. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. The American Journal of Clinical Nutrition. 2011, Vol. 73, 2, pp. 288-294.

- 59.AFSSAPS. Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D. 2009.
- 60.Dr Cohen. La vitamine D indispensable pour votre santé. s.l. : Editions du Dauphin, 2010.
- 61.Holick M.F., Chen T.C. Vitamine D deficiency : a worldwide problem with health consequences. The American Journal of Clinical Nutrition. 2008, Vol. 87, 4, pp. 1080-1086.
- 62.Holick M.F. Vitamin D deficiency. The New England Journal of Medicine. 2007, Vol. 357, 3, pp. 266-281.
- 63.Dr Houssin B. Vitamine D Mode d'emploi. Thierry Souccar. 2011.
- 64.Tangpricha V., Turner A., Spina C., Decastro S., Chen T.C., Holick M.F. Tanning is associated with optimal vitamin D status (serum 25-hydroxyvitamin D concentration) and higher bone mineral density. The American Journal of Clinical Nutrition. 2004, Vol. 80, pp. 1645-1649.
- 65.Briot K. Vitamine D. Reflexions rhumatologiques. 2010, Vol. 14, 128.
- 66.Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin d status. Nutrients. 2010, Vol. 2, 5, pp. 482-495.
- 67.European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. 2012.
- 68.Van Schoor N.M., Lips P. Worldwide vitamin D status. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011, Vol. 25, 4, pp. 671-680.
- 69.Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands. Endocrine Reviews. 2005, Vol. 26, 5, pp. 662-687.
- 70.Cavalier E., Souberbielle J.C. La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. Médecine Nucléaire. 2009, Vol. 33, 1, pp. 7-16.
- 71.Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B., Giovannucci E., Dietrich T., Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. The Journal of the American Medical Association. 2005, Vol. 293, 18, pp. 2257-64.
- 72.Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C., Staehelin H.B., Bazemore M.G., Zee R.Y., Wong J.B. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. The Journal of the American Medical Association. 2004, Vol. 291, 16, pp. 1999-2006.
- 73.Mathieu C., Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. Trends in Molecular Medicine. 2002, Vol. 8, 4, pp. 174-179.
- 74.<http://www.assim.refer.org/index.html>. [Online]

- 75.<http://www.inserm.fr/espace-journalistes/concentrations-seriques-de-vitamine-d-et-de-calcium-et-risque-de-cancer-du-sein>. [Online]
- 76.Autier P., Gandini S. . Vitamin D Supplementation and Total Mortality: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Archives of Internal Medicine*. 2007, Vol. 167, 16, pp. 1730-1737.
- 77.Schöttker B., Jorde R., Peasey A., Thorand B., Jansen E.H.J.M., De Groot L., Streppel M., Gardiner J., Ordóñez-Mena J.M., Perna L., Wilsgaard T., Rathmann W., Feskens J., Kampman E., Siganos G., Njølstad I., Mathiesen E.B., Kubínová R., Pająk A. Vitamin d and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *British Medical Journal*. 2014, Vol. 348.
- 78.Li Y.C. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system : Mechanism and implications . *Journal of Cellular Biochemistry*. 2003, Vol. 88, 2, pp. 327–331.
- 79.Kiraly S.J., Kiraly M.A., Hawe R.D., Makhani N. Vitamin D as a Neuroactive Substance: Review. *The Scientific World Journal*. 2006, Vol. 6, pp. 125–139.
- 80.http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/a2014_0056_refentiel_vitamine_d.pdf. [Online]
- 81.<http://www.sfendocrino.org/article/639/limitation-du-remboursement-du-dosage-de-la-25-hydroxyvitamine-d-25ohd>. [Online]
- 82.Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011, Vol. 96, 7, pp. 1911-1930.
- 83.<https://www.nice.org.uk/guidance/ph56>. [Online]
- 84.Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2004.
- 85.Vernay M., Sponga M., Salanave B., Oléko A., Deschamps V., Malon A., Castetbon K. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 16-17, 2012.
- 86.Clemens T.L., Adams J.S., Henderson S.L., Holick M.F. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*. 1982, Vol. 1, 8263, pp. 74-76.
- 87.Burgaz A., Akesson A., Oster A., Michaëlsson K., Wolk A. Associations of diet, supplement use, and ultraviolet B radiation exposure with vitamin D status in Swedish women during winter. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007, Vol. 86, 5, pp. 1399-1404.

- 88.Melhus H., Snellman G., Gedeberg R., Byberg L., Berglund L., Mallmin H., Hellman P., Blomhoff R., Hagström E., Arnlöv J., Michaëlsson K. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010, Vol. 95, 6, pp. 2637-2645.
- 89.Samefors M., Östgren C.J., Mölsted S., Lannering C., Midlöv P., Tengblad A. Vitamin D deficiency in elderly people in Swedish nursing homes is associated with increased mortality. *European Journal of Endocrinology*. 2014, Vol. 170, 5, pp. 667-675.
- 90.Kalliokoski P., Bergqvist Y., Löfvander M. Physical performance and 25-hydroxyvitamin D: a cross-sectional study of pregnant Swedish and Somali immigrant women and new mothers. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2013, Vol. 13, 237.
- 91.http://www.mynewsdesk.com/se/akademiska_sjukhuset/pressreleases/ny-uppsalaledd-studie-kartlaegger-d-vitaminbrist-vid-barncancer-960835. [Online]
- 92.Hintzpeter B., Mensink G.B., Thierfelder W., Müller M.J., Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2008, Vol. 62, pp. 1079-1089.
- 93.González-Molero I., Morcillo S., Valdés S, Pérez-Valero V., Botas P., Delgado E., Hernández D., Olveira G., Rojo G., Gutierrez-Repiso C., Rubio-Martín E., Menéndez E., Soriguer F. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2011, Vol. 65, 3, pp. 321-328.
- 94.Lamberg-Allardt C.J., Outila T.A., Kärkkäinen M.U., Rita HJ, Valsta L.M. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001, Vol. 16, 11, pp. 2066-2073.
- 95.Andersen R., Mølgaard C., Skovgaard L.T., Brot C., Cashman K.D., Chabros E., Charzewska J., Flynn A., Jakobsen J., Kärkkäinen M., Kiely M., Lamberg-Allardt C., Moreiras O., Natri A.M., O'brien M., Rogalska-Niedzwiedz M., Ovesen L. Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin d status. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2005, Vol. 59, pp. 533-541.
- 96.<http://www.fao.org/docrep/004/w0073f/w0073f19.htm>. [Online]
- 97.<http://www.sofcot.fr/Infos-public-Patients/Toutes-les-actualites-grand-public/L-osteoporose-et-les-fractures-de-la-hanche>. [Online]
- 98.Plotnikoff G.A., Quigley J.M. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clinic Proceedings* . 2003, Vol. 78, 12, pp. 1463-1470.

- 99.Mokry L.E., Ross S., Ahmad O.S., Forgetta V., Smith G.D., Leong A., Greenwood C.M., Thanassoulis G., Richards J.B. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLOS Medicine*. 2015.
- 100.Al Khatib A.J., Rawashdeh W.S. The relationship between vitamin D deficiency with depression and addiction : Review article. *European Scientific Journal*. 2014, Vol. 10, 24.
- 101.Gloth F.M., Alam W., Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *The journal of nutrition, health & aging*. 1999, Vol. 3, 1.
- 102.Bertone-Johnson E.R. Vitamin D and the Occurrence of Depression: Causal Association or Circumstantial Evidence ? *Nutrition Reviews*. 2009, Vol. 67, 8, pp. 481-492.
- 103.Högberg G., Bech P., Hallstrom T., Petersson M. Does Vitamin D Play a Role in Depression? A Review of Clinical, Epidemiological and Biological Studies. *Current Nutrition & Food Science*. 2014, Vol. 10, 1, pp. 16-28.
- 104.Ganji V., Milone C., Cody M.M., McCarty F., Wang Y.T. 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, Vol. 3, 29.
- 105.Khamba B.K., Aucoin M., Tsirgielis D., Copeland A., Vermani M., Cameron C., Szpindel I., Laidlaw B., Epstein I., Katzman M. Effectiveness of Vitamin D in the Treatment of Mood Disorders : A Literature Review. *Journal of Orthomolecular Medicine*. 2011, Vol. 26, 3, pp. 127-135.
- 106.Khoraminy N., Tehrani-Doost M., Jazayeri S., Hosseini A., Djazayeri A. Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2013, Vol. 47, 3, pp. 271-275.
- 107.Frandsen T.B., Pareek M., Hansen J.P., Nielsen C.T. Vitamin D supplementation for treatment of seasonal affective symptoms in healthcare professionals: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *BMC Research Notes*. 2014, Vol. 7, 528.
- 108.Kjærgaard M., Waterloo K., Wang C.E., Almås B., Figenschau Y., Hutchinson M.S., Svartberg J., Jorde R. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *The British Journal of Psychiatry*. 2012, Vol. 201, 5, pp. 360-368.
- 109.Oren D.A., Schulkin J., Rosenthal N.E. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ levels in seasonal affective disorder: effects of light. *Psychopharmacology*. 1994, Vol. 116, 4, pp. 515-516.
- 110.<https://www.vitamindcouncil.org>. [Online]
- 111.<http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments>. [Online]

- 112.Segal E., Zinnman H., Raz B., Tamir A., Ish-Shalom S. Adherence to vitamin D supplementation in elderly patients after hip fracture. *Journal of the American Geriatrics Society* . 2004, Vol. 52, 3, pp. 474-475.
- 113.Vidailhet M., Mallet E., Bocquet A., Bresson J.L., Briend A., Chouraqui J.P., Darmaun D., Dupont C., Frelut M.L., Ghisolfi J., Girardet J.P., Goulet O., Hankard R., Rieu D., Simeoni U., Turck D. Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Archives de Pédiatrie*. 2012, Vol. 19, pp. 316-328.
- 114.ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. 2014.
- 115.Base IMS. Sell out. OTC SO. VIT.+MINER.+SUPPL.NUTRIT. Juin 2015.
- 116.<http://www.fass.se/LIF/startpage>. [Online]
- 117.Official Journal of the European Union. Commission Regulation (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. 2012.
- 118.Official Journal of the European Union. Commission Directive 2008/100/EC of 28 October 2008 amending Council Directive 90/496/EEC on nutrition labelling for foodstuffs as regards recommended daily allowances, energy conversion factors and definitions. 2008.
- 119.<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R1228&from=EN>. [Online]
- 120.Ovesen L., Rikke A., Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003, Vol. 62, pp. 813-821.
- 121.<http://www.pileje-micronutrition.fr>. [Online]
- 122.<http://vitamedvegetale.oemine.com/la-vitamine-d2>. [Online]
- 123.http://www.solgar.fr/Vitamine_D3.html. [Online]
- 124.<http://www.dplantes.com/>. [Online]
- 125.<http://www.nutergia.com/>. [Online]
- 126.<http://www.laboratoiresiprad.com/produits/kipos/>. [Online]
- 127.<http://www.granions.fr/>. [Online]
- 128.<https://www.apoteket.se/>. [Online]
- 129.<http://www.aconordic.se/>. [Online]

130.www.mittval.se/. [Online]

131.<http://www.pikasol.se/>. [Online]

132.<http://www.cancer.org.au/File/Cancersmartlifestyle/Howmuchsunisenough.pdf>.
[Online]

133.Li F., Liu X., Zhang D. Fish consumption and risk of depression: a meta-analysis. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2015.

134.<http://ptaff.ca/soleil/>. [Online]

Annexes

ANNEXE 1 : Inventaire de dépression de Beck

http://theses.univ-lyon2.fr/documents/getpart.php?id=lyon2.2002.dupont_h&part=56837

Nom : Prénom : Age : Date :

1	a Je ne me sens pas triste. b Je me sens triste. c Je suis tout le temps triste et ne peux m'en sortir. d Je suis si triste que je ne peux le supporter.	6	a Je n'ai pas l'impression d'être puni(e). b J'ai l'impression que je pourrais être puni(e). c Je m'attends à être puni(e). d J'ai l'impression d'être puni(e).
2	a Je ne suis pas particulièrement découragé(e) par l'avenir. b Je me sens découragé(e) par l'avenir. c J'ai l'impression de n'avoir aucune attente dans la vie. d J'ai l'impression que l'avenir est sans espoir et que les choses ne peuvent s'améliorer.	7	a Je n'ai pas l'impression d'être déçu(e) par moi-même. b Je suis déçue par moi-même. c Je suis dégoûté(e) de moi. d Je me hais.
3	a Je ne me considère pas comme une ratée. b J'ai l'impression d'avoir subi plus d'échecs que le commun des mortels. c Quand je pense à mon passé, je ne peux voir que des échecs. d J'ai l'impression d'avoir complètement échoué dans ma vie.	8	a Je n'ai pas l'impression d'être pire que quiconque. b Je suis critique vis-à-vis de mes faiblesses ou de mes erreurs. c Je me blâme tout le temps pour mes erreurs. d Je me blâme pour tous les malheurs qui arrivent.
4	a Je retire autant de satisfaction de la vie qu'auparavant. b Je ne retire plus autant de satisfaction de la vie qu'auparavant. c Je ne retire plus de satisfaction de quoi que ce soit. d Tout me rend insatisfait ou m'ennuie.	9	a Je ne pense aucunement à me suicider. b J'ai parfois l'idée de me suicider, mais je n'irais pas jusqu'à passer aux actes. c J'aimerais me suicider. d J'aimerais me suicider si j'en avais l'occasion.
5	a Je ne me sens pas particulièrement coupable. b Je me sens coupable une bonne partie du temps. c Je me sens coupable la plupart du temps. d Je me sens continuellement coupable.	10	a Je ne pleure pas plus qu'à l'ordinaire. b Je pleure plus qu'avant. c Je pleure continuellement maintenant. d Avant, je pouvais pleurer, mais maintenant, j'en suis incapable.

11	a Je ne suis pas plus irrité(e) maintenant qu'auparavant. b Je suis agacé(e) ou irrité(e) plus facilement maintenant qu'auparavant. c Je suis continuellement irrité(e). d Je ne suis plus du tout irrité(e) par les choses qui m'irritaient auparavant.	16	a Je dors aussi bien que d'habitude. b Je ne dors pas aussi bien qu'avant. c Je me lève une à deux heures plus tôt qu'avant et j'ai du mal à me rendormir. d Je me réveille plusieurs heures plus tôt qu'avant et je ne peux me rendormir.
12	a Je n'ai pas perdu mon intérêt pour les autres. b Je suis moins intéressé(e) par les gens qu'autrefois. c J'ai perdu la plupart de mon intérêt pour les gens. d J'ai perdu tout intérêt pour les gens.	17	a Je ne suis pas plus fatigué(e) qu'à l'accoutumé. b Je me fatigue plus facilement qu'auparavant. c Je me fatigue pour un rien. d Je suis trop fatigué(e) pour faire quoi que ce soit.
13	a Je prends des décisions aussi facilement qu'avant. b Je remets des décisions beaucoup plus qu'auparavant. c J'ai beaucoup plus de difficultés à prendre des décisions qu'auparavant. d Je ne peux plus prendre de décisions.	18	a Mon appétit est aussi bon que d'habitude. b Mon appétit n'est pas aussi bon qu'il était. c Mon appétit a beaucoup diminué. d Je n'ai plus d'appétit du tout.
14	a Je n'ai pas l'impression que mon apparence soit pire qu'auparavant. b J'ai peur de paraître vieux (vieille) ou peu attrayant(e). c J'ai l'impression qu'il y a des changements permanents de mon apparence qui me rendent peu attrayant(e). d J'ai l'impression d'être laid(e).	19	a Je n'ai pas perdu de poids dernièrement. b J'ai perdu plus de 2 kilos. c J'ai perdu plus de 4 kilos. d j'ai perdu plus de 7 kilos. Je suis présentement un régime Oui _____ Non _____
15	a Je travaille aussi facilement qu'avant. Il faut que je fasse des efforts supplémentaires pour commencer quelque chose. Je dois faire un très grand effort pour faire quoi que ce soit. b Je ne peux faire aucun travail.	20	a Ma santé ne me préoccupe pas plus que d'habitude. b Je suis préoccupé(e) par des problèmes de santé comme les douleurs, les maux d'estomac ou la constipation. c Mon état de santé me préoccupe beaucoup et il m'est difficile de penser à autre chose. d Je suis tellement préoccupé(e) par mon état de santé qu'il m'est impossible de penser à autre chose.
		21	a Je n'ai remarqué récemment aucun changement dans mon intérêt pour le sexe. b J'ai moins de désirs sexuels qu'auparavant. c J'ai maintenant beaucoup moins de désirs sexuels. d J'ai perdu tout désir sexuel.

SCORE TOTAL : _____

<http://www.psychcongress.com/saundras-corner/scales-screenersdepression/beck-depression-inventory-ii-bdi-ii>

a : 0
b : 1
c : 2
d : 3

Score	Sévérité de la dépression
0-13	Dépression minime
14-19	Dépression légère
20-28	Dépression modérée
29-63	Dépression sévère

ANNEXE 2 : Echelle de dépression d'Hamilton – Trouble affectif saisonnier

<http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/24200/apb.html>

Question 1 (H1)

Comment était votre humeur au cours de la semaine dernière (comparativement à lorsque vous vous sentez bien) ?

Vous êtes-vous senti abattu ou déprimé ?

Triste ? Désespéré ? Sans recours ? Peu estimé ?

Au cours de la dernière semaine, combien de fois vous êtes-vous senti _____ (humeur) ?
Chaque jour ? Pendant toute la journée ?

Vous est-il arrivé de pleurer ?

Depuis combien de temps vous sentez vous comme ça ?

Question 2 (H2)

Avez-vous travaillé cette semaine (à la maison ou à l'extérieur) ?

Si non : pourquoi ?

Si travail : Avez-vous été capable d'en faire autant (travail) qu'à l'habitude (lorsque vous vous sentez bien) ?

Comment avez-vous passé votre temps la semaine dernière (lorsque non au travail) ?

Vous êtes-vous intéressé aux choses que vous faisiez ou aviez-vous l'impression de devoir vous forcer pour faire ces choses ?

Avez-vous arrêté de faire quelque chose que vous aviez l'habitude de faire ?
Si oui : pourquoi ?

Y a-t-il quelque chose que vous attendez avec impatience (hâte) ?

Question 3 (A1)

Durant la semaine dernière, avez-vous passé moins de temps avec des personnes, ou à parler avec des gens que lorsque vous vous sentez bien ?

Si oui : Vous êtes-vous simplement senti moins intéressé à socialiser ou avez-vous vraiment passé moins de temps à socialiser ? Avez-vous été moins sociable avec votre famille ? vos collègues de travail ? Ce changement est-il significatif pour vous ?

Si non : Vous êtes-vous senti moins intéressé à socialiser avec les autres même si vous pensez que vous continuez à le faire ?

Troubles de l'humeur

- 0 = Aucun.
- 1 = États d'âme ne ressortent qu'à l'interrogatoire.
- 2 = États d'âme exprimés spontanément verbalement.
- 3 = États d'âme communiqués non verbalement, i.e. par expression faciale et corporelle, par la voix et une tendance à pleurer.
- 4 = Patient ne signale pratiquement que ses états d'âme dans sa communication spontanée et non verbale.

Travail et activité

- 0 = Pas de difficulté.
- 1 = Pensées et sentiments d'incapacité, de fatigue ou de faiblesse quant aux activités, travail ou passe-temps.
- 2 = Perte d'intérêt pour les activités; passe-temps ou travail soit signalée directement par le patient ou indirectement par ses impatiences, son indécision et ses hésitations (sent qu'il doit se pousser au travail ou à faire des activités).
- 3 = Diminution du temps réel passé à des activités ou diminution de la productivité. À l'hôpital, donner un 3 si le patient ne passe pas au moins trois heures par jour à une activité (travail ou passe-temps) autre que les corvées du département.
- 4 = Arrêté de travailler en raison de sa maladie. À l'hôpital, donner un 4 si le patient n'accomplit rien d'autre que les corvées du département, ou si le patient est incapable de s'acquitter des corvées du département sans aide.

Isolement social

- 0 = Interagit avec d'autres personnes comme d'habitude.
- 1 = Moins d'intérêt à socialiser avec d'autres, mais continue à le faire.
- 2 = Interagit moins avec les autres personnes dans des situations (optionnelles) sociales.
- 3 = Interagit moins avec les autres personnes dans des situations familiales ou au travail (i.e. où c'est nécessaire).
- 4 = Isolation marquée des autres dans des situations familiales ou au travail.

**Question 4
(H3)**

À quel niveau était votre intérêt pour la sexualité cette semaine par rapport à ce qui est normal pour vous ? (Je ne parle pas de votre activité sexuelle, mais de votre intérêt pour la sexualité, comment vous y pensez)

Cet intérêt a-t-il subi une modification (par rapport à avant la dépression) ?

Est-ce quelque chose à laquelle vous pensez beaucoup ?

Si non : est-ce habituel pour vous comparativement à d'habitude (un peu moins ou beaucoup moins)

**Question 5
(H4)**

Comment était votre appétit cette semaine (comparativement à votre appétit habituel) ?

Est-ce que vous vous êtes forcé à manger ?

Est-ce que les autres ont dû vous encourager fortement à manger ? (Avez-vous sauté des repas ?)

Avez-vous des troubles gastriques ou intestinaux ? (Avez-vous pris des médicaments pour traiter ces troubles ?)

**Question 6
(H5)**

Avez-vous perdu du poids depuis que vous vous sentez déprimé ?

Si oui : Avez-vous perdu du poids cette semaine ? (Est-ce parce que vous vous sentez déprimé ?) Combien de livres avez-vous perdu ?

En cas de doute : Avez-vous l'impression que vous flottez plus qu'avant dans vos vêtements ?

**Question 7
(A2)**

Avez-vous pris du poids cette semaine ?

Si oui : Est-ce parce que vous vous sentiez déprimé ?

Combien de livres avez-vous pris ?

**Question 8
(A3)**

Cette semaine, est-ce que votre appétit était plus grand que lorsque vous vous sentez bien ?

Si oui : Voulez-vous manger un peu plus, sensiblement plus ou beaucoup plus que d'habitude ?

Symptômes génitaux

0 = Aucun

1 = Léger

2 = Sévère

Symptômes Somatiques – Gastro-Intestinaux

0 = Aucun.

1 = Perte d'appétit mais s'alimente sans encouragement du personnel ou de la famille.

2 = Difficulté à s'alimenter sans être poussé par le personnel. Demande ou requiert des laxatifs ou des médicaments pour l'intestin ou des médicaments pour ses symptômes gastro-intestinaux.

Perte de poids

0 = Pas de perte de poids.

1 = Perte de poids probable, attribuable à la dépression actuelle

2 = Perte de poids certaine (selon le patient) et attribuable à la dépression

Si poids évalué

x = Moins qu'une livre dans la semaine

x = Plus qu'une livre dans la semaine

x = Plus que 2 livres dans la semaine

Gain de poids

0 = Pas de gain de poids.

1 = Gain de poids probable, attribuable à la dépression actuelle

2 = Gain de poids certain (selon le patient) et attribuable à la dépression

Augmentation de l'appétit

0 = Aucune augmentation de l'appétit.

1 = Veut manger un peu plus que d'habitude.

2 = Veut manger sensiblement plus que d'habitude.

3 = Veut manger beaucoup plus que d'habitude.

**Question 9
(A4)**

Cette semaine, avez-vous vraiment mangé plus que lorsque vous vous sentez bien ?

Si oui : un peu plus, sensiblement plus ou beaucoup plus que lorsque vous vous sentez bien ?

Cette semaine, avez-vous eu envie ou avez-vous mangé plus de féculents ou de sucre ?

Si oui : Est-ce surtout des féculents ou des sucreries ?

Qu'est-ce que vous aviez spécifiquement le goût de manger ?

Avez-vous consommé plus de féculents ou de sucreries ou avez-vous eu seulement le goût d'en manger ?

Cette envie ou cette consommation arrive-t-elle habituellement à un moment précis dans la journée ? ____h

Augmentation de la quantité de nourriture

- 0 = Ne mange pas plus que d'habitude.
- 1 = Mange un peu plus que d'habitude.
- 2 = Mange sensiblement plus que d'habitude
- 3 = Mange beaucoup plus que d'habitude.

Encercler un
ou les deux : Surtout Féculents Surtout Sucre

Encercler un
ou les deux : Envie Consommation

Moment de consommation ou d'envie

- x = Vient et part à différents moments
 - x = Habituellement le matin
 - x = Habituellement en après-midi ou soirée
 - x = Presque tout le temps
- Ne pas calculer dans score total

**Question 10
(A5)**

Avez-vous mangé ou envie de manger plus de féculents ou de sucreries que lorsque vous vous sentez bien ? vraiment plus ou était-ce une envie irrésistible ?

Envie d'hydrates de carbonés

- 0 = Aucun changement dans les préférences de nourriture ou dans la consommation.
- 1 = Envies ou consommation de plus d'hydrates de carbonés (amidons ou sucre) qu'avant.
- 2 = Envies ou consommation de beaucoup plus de d'hydrates de carbonés qu'avant.
- 3 = Envies ou consommation irrésistible de sucreries ou d'amidons.

Je vais maintenant vous posez des questions concernant votre sommeil au cours de la semaine passée.

**Question 11
(H6)**

Avez-vous eu de la difficulté à vous endormir après vous être couché ?

Aussitôt au lit, combien de temps vous a-t-il fallu avant de vous endormir ?

Au cours de la semaine dernière, combien de soirs avez-vous eu du mal à vous endormir ?

Insomnie initiale

- 0 = Pas de difficulté à s'endormir.
- 1 = Se plaint de difficulté occasionnelle à s'endormir, i.e. plus de ½ heure
- 2 = Se plaint de difficulté à s'endormir tous les soirs.

**Question 12
(H7)**

Toujours la semaine dernière, vous est-il arrivé de vous réveiller en pleine nuit ?

Si oui : vous êtes-vous levé ?

Qu'avez-vous fait ? (simplement aller aux toilettes)

Quand vous retournez au lit, étiez-vous capable de vous rendormir immédiatement ?

Avez-vous eu la sensation que votre sommeil était agité ou perturbé au cours de certaines nuits ?

Insomnie moyenne

- 0 = Pas de difficulté.
- 1 = Patient se plaint d'être agité et perturbé au cours de la nuit.
- 2 = Se réveille au cours de la nuit – tout lever du lit se mérite 2 points (sauf pour aller aux toilettes).

Question 13 (H8)	<p>Durant la semaine dernière, à quelle heure vous êtes-vous réveillé le matin (sans vous rendormir ensuite)? _____h</p> <p><u>Si très tôt</u> : est-ce à cause d'un réveil-matin ou vous réveillez-vous spontanément ? A quelle heure vous réveillez-vous habituellement (c'est-à-dire quand vous n'êtes pas déprimé) ?</p>	<p>Insomnie tardive 0 = Pas de difficulté. 1 = Se réveille aux petites heures du matin mais se rendort. 2 = Incapable de se rendormir s'il sort du lit.</p>
Question 14 (A6)	<p>La semaine passée, avez-vous dormi davantage que d'habitude ? À quelle heure vous êtes-vous endormi ? _____h Avez-vous fait des siestes durant la journée? Combien ? _____</p> <p>Avez-vous dormi à des heures différentes durant la fin de semaine ? Ce qui signifie que durant la dernière semaine, vous avez dormi environ _____ hres par jour tout inclus ? (confirmation)</p> <p>Combien d'heures dormez-vous habituellement lorsque vous vous sentez bien ?</p>	<p>Hypersomnie 0 = Pas d'augmentation de la longueur du sommeil. 1 = Augmentation d'au moins 1 heure de sommeil. 2 = Augmentation 2+ heures. 3 = Augmentation 3+ heures. 4 = Augmentation 4+ heures.</p>
Question 15	<p>Durant la semaine dernière, avez-vous eu de la difficulté à vous réveiller ? Avez-vous à dépendre d'un réveil-matin ? Combien de temps cela vous prenait-il pour vous sentir complètement réveillé ?</p> <p>Vous sentiez-vous reposé ou endormi une fois que vous étiez debout ? Était-ce difficile de vous sortir du lit ? Ignorez-vous le réveil-matin et retourniez à votre sommeil ? Et les fins de semaine ?</p>	<p>_____hres (si incapable de déterminer mettre 8 heures)</p> <p>Difficulté à se réveiller (incluant fds) x = Pas de difficulté x = A besoin d'une alarme pour se réveiller. Se sent très éveillé dans les 30 min. x = Se sent endormi au moins 30 min. après l'alarme x = Requiert un effort majeur pour se lever du lit, se sent endormi au moins 3hres après l'alarme x = Retombe souvent endormi après l'alarme, se sent endormi au moins 5hres après l'alarme. Heure de l'alarme : _____ AM/PM Ne pas compter ce score dans l'échelle totale.</p>
Question 16 (H9)	<p>Avez-vous eu suffisamment d'énergie au cours de la dernière semaine écoulée ? <u>Si baisse d'énergie</u> : Vous êtes-vous senti fatigué? Comment c'était ?</p> <p>Avez-vous ressenti des lourdeurs dans les membres, le dos ou la tête ?</p>	<p>Symptômes somatiques généraux 0 = Aucun 1 = Lourdeur dans les membres, le dos, la tête. Lombalgie, céphalées, douleurs musculaires. Perte d'énergie et fatigabilité. 2 = Tout symptôme évident se mérite un 2.</p>
Question 17 (A7)	<p>Si en accord avec les items précédents : Combien de temps vous sentez-vous fatigué ? Chaque jour ? Toute la journée ou une partie ? Très fatigué, ou juste un peu ?</p>	<p>Fatiguabilité 0 = Ne se sent pas plus fatigué que d'habitude. 1 = Se sent plus fatigué que d'habitude, mais les fonctions ne sont pas significativement atteintes, moins fréquent qu'en (2). 2 = Plus fatigué que d'habitude; au moins une heure par jour, au moins trois jours par semaine. 3 = Fatigué la plupart du temps presque tous les jours. 4 = Fatigué presque tout le temps.</p>

<p>Question 18 (H10)</p>	<p>Vous êtes-vous senti particulièrement critique vis-à-vis de vous-même au cours de la semaine, en ayant l'impression de faire tout de travers ou de laisser tomber les autres? <u>Si oui</u> : Quelles ont été vos pensées?</p> <p>Vous êtes-vous senti coupable d'avoir fait ou de ne pas avoir fait quelque chose? Même pour des événements lointains ?</p> <p>Avez-vous pensé que vous étiez en quelque sorte la cause de votre propre dépression ?</p> <p>Avez-vous le sentiment que votre maladie est une punition ?</p>	<p>Sentiment de culpabilité 0 = Aucun. 1 = S'auto-réprimande, pense qu'il a laissé tomber les gens. 2 = Idées de culpabilité ou ruminations sur les erreurs passées ou les actions condamnables. 3 = Maladie actuelle est une punition. Sentiment de culpabilité. 4 = Entend des voix accusatrices ou dénonciatrices et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.</p>
<p>Question 19 (H11)</p>	<p>Au cours de la semaine écoulée, vous est-il arrivé de penser que la vie ne valait pas la peine d'être vécue? <u>Si oui</u> : Avez-vous déjà pensé que vous préféreriez être mort ? Avez-vous pensé vous faire du mal ou vous donner la mort?</p> <p><u>Si oui</u> : à quoi avez-vous pensé exactement? Avez-vous fait quelque chose pour vous faire du mal ?</p>	<p>Suicide 0 = Absent. 1 = Sent que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue. 2 = Souhaiterait mourir de n'importe quelle façon. 3 = Idées ou gestes suicidaires. 4 = Tentative de suicide (toute tentative sérieuse se mérite 4 points).</p>
<p>Question 20 (H12)</p>	<p>Vous êtes-vous senti particulièrement tendu ou irritable au cours de cette dernière semaine? <u>Si oui</u> : Est-ce plus accentué que lorsque vous ne vous sentez pas déprimé ?</p> <p>Vous êtes vous senti obstineux ou plus impatient qu'à l'habitude ?</p> <p>Vous êtes-vous inquiet d'une multitude de petits détails qui ne vous auraient pas inquiété en temps normal ? <u>Si oui</u> : Comme quoi par exemple ?</p>	<p>Anxiété psychique 0 = Aucune difficulté. 1 = Tension et irritabilité subjective. 2 = Se préoccupe de petits problèmes anodins. 3 = Attitude craintive apparente dans le visage et l'élocution. 4 = Peurs exprimés sans interrogation.</p>
<p>Question 21 (H13)</p>	<p>Au cours de la dernière semaine, avez-vous ressenti l'un des symptômes physiques suivants associés à l'anxiété? Je vais vous lire une liste lentement et arrêtez-moi seulement si vous avez ressenti ces symptômes. Bouche sèche, indigestion, gaz, diarrhée, crampes d'estomac, vomissement, palpitations cardiaques, maux de tête, difficulté à respirer, soupir excessif, uriner plus souvent qu'à l'habitude, transpirer ?</p> <p>Avez-vous ressenti ces symptômes seulement lorsque vous vous sentiez déprimé ou triste ? <u>Si oui</u> : A quel point ces symptômes vous ont-ils gêné au cours de la dernière semaine ? Ont-ils été très intenses ? Les avez-vous ressentis souvent ? À quelle fréquence ?</p> <p>Avez-vous une maladie physique ou prenez-vous une médication qui aurait pu causer ces symptômes ?</p>	<p>Anxiété somatique <u>Gastro-intestinaux</u> : Bouche sèche, indigestion, gaz, diarrhée, crampes d'estomac, vomissement <u>Cardio</u> : palpitations cardiaques, maux de tête, difficulté à respirer, soupir excessif, uriner plus souvent qu'à l'habitude, transpirer</p> <p>0 = Absent. 1 = Légère. 2 = Modérée. 3 = Grave. 4 = Invalidante.</p>

**Question 22
(H14)**

Au cours de la semaine écoulée, vos pensées se sont-elles souvent centrées sur votre santé physique ou sur la façon dont votre corps fonctionne (par rapport à votre état d'esprit habituel) ?
Vous êtes-vous inquiété beaucoup sur la possibilité de devenir physiquement malade? En avez-vous été vraiment préoccupé ?

Vous plaignez-vous souvent de votre état physique ?

Vous est-il arrivé de demander de l'aide pour des choses que vous auriez pu faire vous-même ?

Si oui : quoi par exemple ? Combien de fois est-ce arrivé ?

**Question 23
(H15)**

Aucune question nécessaire, l'évaluation sera fondée sur l'observation au cours de l'entretien

**Question 24
(H16)**

Aucune question nécessaire, l'évaluation sera fondée sur l'observation au cours de l'entretien

**Question 25
(H17)**

Aucune question nécessaire, l'évaluation sera fondée sur l'observation au cours de l'entretien

**Question 26
(H18)**

Durant la dernière semaine, dans les premières heures après vous être réveillé, vous sentez-vous mieux, pire ou de la même manière qu'avant vous être couché ?

Si variation : De quelle manière vous sentez-vous pire que (le matin ou le soir) ?
Si pas certain : un peu ou beaucoup ?

**Question 27
(A8)**

Cette semaine, avez-vous régulièrement ressenti un creux dans votre énergie ou votre humeur en après-midi ou le soir ? (Par creux, je veux dire qu'après celui-ci, vous avez eu un regain d'énergie et que c'était temporaire.)

Si oui : Est-ce surtout une baisse d'énergie ou d'humeur ?

Est-ce que arrivé à chaque jour ? À quelle heure cette baisse arrive habituellement ?
_____he

À quel moment cela prend fin ?

De quelle intensité est-ce cette baisse, diriez-vous légère, modérée ou sévère ?

Hypochondrie

- 0 = Absente
- 1 = Préoccupation de son corps.
- 2 = Préoccupation de son état de santé.
- 3 = Plaintes fréquentes, demandes d'aide, etc.
- 4 = Hypochondrie délirante.

Compréhension

- 0 = Reconnaît être déprimé et malade.
- 1 = Reconnaît être malade, mais en attribue la cause à une mauvaise alimentation, au climat, à la charge de travail, aux virus, au besoin de repos, etc.
- 2 = Ne reconnaît pas du tout être malade.

Ralentissement

- 0 = Elocution et pensées normales.
- 1 = Léger ralentissement à l'entrevue.
- 2 = Ralentissement évident à l'entrevue.
- 3 = Entrevue difficile.
- 4 = Stupeur complète.

Agitation

- 0 = Aucune.
- 1 = Bouge constamment.
- 2 = « Joue » avec ses mains, cheveux, etc.
- 3 = Se déplace, ne peut demeurer assis.
- 4 = Se tord les mains, se ronge les ongles, se tire les cheveux, se mord les lèvres.

Variation diurne Type A

Symptômes pire après le réveil ou avant de se coucher

x = Pas de variation ou pas déprimé présentement

x = Pire après le réveil

x = Pire avant d'aller se coucher

Ne pas inclure dans l'échelle totale

Sévérité de la variation :

- 0 = Aucune
- 1 = Légère
- 2 = Sévère

Diurne inverse (effondrement en pm)

- 0 = Absent.
- 1 = Oui, d'intensité légère.
- 2 = Oui, d'intensité moyenne.
- 3 = Oui, d'intensité grave.

Baisse énergie Baisse humeur

<p>Question 28 (H19)</p>	<p>Dans la dernière semaine, avez-vous eu soudainement la sensation que tout était ir réel, ou que vous étiez comme dans un rêve, ou que vous étiez coupé étrangement des autres gens ? <u>Si oui</u> : Racontez-moi. Combien de fois cette semaine, vous êtes-il arrivé de ressentir ce phénomène ?</p>	<p>Dépersonnalisation et perte de contact avec la réalité? 0 = Absent. 1 = Léger. 2 = Modéré. 3 = Grave. 4 = Invalidant.</p>
<p>Question 29 (H20)</p>	<p>La semaine passée, avez-vous pensé que quelqu'un essayait de vous faire du mal ou de vous faire la vie dure ? Avez-vous eu l'impression que les gens parlaient dans votre dos ? <u>Si oui</u> : Racontez-moi.</p>	<p>Symptômes paranoïdes 0 = Aucun. 1 = Soupçonneux. 2 = Idées de référence. 3 = Délire de référence et de persécution.</p>
<p>Question 30 (H21)</p>	<p>La semaine passée, est-ce que vous avez fait des choses à maintes reprises comme vérifier si la porte était barrée plusieurs fois, ou laver vos mains? <u>Si oui</u> : Pouvez-vous me donner un exemple? Avez-vous des pensées qui ne faisaient aucun sens pour vous, mais qui revenaient sans cesse dans votre esprit ? <u>Si oui</u> : Pouvez-vous me donner un exemple ?</p>	<p>Symptômes obsessionnels et compulsifs 0 = Aucun. 1 = Légers. 2 = Graves.</p>

Total des 21 items HDRS : _____
(H1 à H21)

Total des 8 items atypiques : _____
(A1 à A8)

Total des 29 items SIGH-SAD : _____

Score balance atypique :
(8 items atypiques divisé par
29 items SIGH-SAD, multiplié par 100) _____

ANNEXE 3 : Questionnaire d'évaluation à caractère saisonnier

<http://www.ubcmood.ca/sad/spaq-sad.pdf>

SEASONAL PATTERN ASSESSMENT QUESTIONNAIRE

1. Name _____ 2. Age _____

3. Place of birth - City / Province (State) / Country _____

4. Today's date
Month _____ Day _____ Year _____

5. Current weight (in lbs.) _____

6. Years of education

Less than four years of high school	1
High school only	2
1-3 years post high school	3
4 or more years post high school	4

7. Sex - Male 1 Female 2

8. Marital Status -

Single	1
Married	2
Sep./Divorced	3
Widowed	4

9. Occupation _____

10. How many years have you lived in this climatic area? _____

INSTRUCTIONS

* Please circle the number beside your choice.

Example:

Sex Male 1 Female 2

The purpose of this form is to find out how your mood and behaviour change over time. Please fill in all the relevant circles. Note: We are interested in your experience; not others you may have observed.

11. To what degree do the following change with the seasons?

	No Change	Slight Change	Moderate Change	Marked Change	Extremely Marked Change
A. Sleep length	0	1	2	3	4
B. Social activity	0	1	2	3	4
C. Mood (overall feeling of well being)	0	1	2	3	4
D. Weight	0	1	2	3	4
E. Appetite	0	1	2	3	4
F. Energy level	0	1	2	3	4

12. In the following questions, fill in circles for all applicable months. This may be a single month 0, a cluster of months, e.g. 0 0 0 , or any other grouping.

At what time of year do you...

	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D		
	a	e	a	p	a	u	u	u	e	c	o	e		
	n	b	r	r	y	n	l	g	p	t	v	c	<u>OR</u>	
A. Feel best	<input type="checkbox"/>	No particular month(s) stand out as extreme on a regular basis	<input type="checkbox"/>											
B. Gain most weight	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>											
C. Socialize most	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>											
D. Sleep least	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>											
E. Eat most	<input type="checkbox"/>	<u>OR</u>	<input type="checkbox"/>											
F. Lose most weight	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>											
G. Socialize least	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>											
H. Feel worst	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>											
I. Eat least	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>											
J. Sleep most	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>											

14. How much does your weight fluctuate during the course of the year?

0-3 lbs	1	12-15 lbs	4
4-7 lbs	2	16-20 lbs	5
8-11 lbs	3	Over 20 lbs	6

15. Approximately how many hours of each 24-hour day do you sleep during each season? (Include naps)

Winter	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Over18
Spring	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Over18
Summer	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Over18
Fall	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	Over18

16. Do you notice a change in food preference during the different seasons?

No 1 Yes 2 If yes, please specify :

17. If you experience changes with the seasons, do you feel that these are a problems for you?

No 1 Yes 2 If yes, is this problem - mild 1
 moderate 2
 marked 3
 severe 4
 disabling 5

Thank you for completing this questionnaire.

* Raymond W. Lam 1998 (modified from Rosenthal, Bradt and Wehr 1987).

ANNEXE 4 : Questionnaire anglais pour l'étude comparative sur la dépression saisonnière et la carence en vitamine D entre France et Suède

Living country: France Sweden

Gender: Man Woman

Age category	
Less than 18 years	
Between 18 and 29 years	
Between 30 and 49 years	
Between 50 and 64 years	
65 years and more	

My skin color is: Light Brown Black

We consider than the period described as « winter » is between October and April

IN GENERAL, would you say these affirmations apply to you:

Affirmation	I don't agree at all	I don't really agree	I quite agree	I totally agree
I feel more irritable during winter than summer				
I feel more depressed during winter than summer				
I am more anxious during winter than summer				
I feel more tired during winter than summer				
I sleep longer in winter than summer				
I eat more in winter than summer				

IN GENERAL, would you say these affirmations apply to you:

Affirmation	NO	YES
I eat fatty fish at least 3 times a week (salmon, sardine, mackerel...)		
I have already had light therapy sessions		
I spend at least a week in a warmer country during winter		
I have a physical activity during winter (practice a sport or go to work by foot or by bike)		
I spend at least 30 minutes/day outside during summer		
I spend at least 30 minutes/day outside during winter		

LAST WINTER (OCTOBER 2014 to APRIL 2015), would you say these affirmations apply to you:

Affirmation	NO	YES
I took a specific kind of medication/food supplement		

Affirmation	NO	YES
I took vitamin d		
→ Prescribed by my doctor		
→ That I chose myself in a pharmacy, without asking the pharmacist		
→ On the advice of my pharmacist		

Affirmation	I don't agree at all	I don't really agree	I quite agree	I totally agree
When I take vitamin d during one month, in the winter, I feel better				

Affirmation	NO	YES
I took magnesium		
→ Prescribed by my doctor		
→ That I chose myself in a pharmacy, without asking the pharmacist		
→ On the advice of my pharmacist		

Affirmation	I don't agree at all	I don't really agree	I quite agree	I totally agree
When I take magnesium during one month, in the winter, I feel better				

Affirmation	NO	YES
I took another medication/food supplement this winter		
I took antidepressants		

ANNEXE 5 : Questionnaire français pour l'étude comparative sur la dépression saisonnière et la carence en vitamine D entre France et Suède

Pays de résidence : France Suède

Sexe : Homme Femme

Tranche d'âge	
Moins de 18 ans	
De 18 à 29 ans	
De 30 à 49 ans	
De 50 à 64 ans	
65 ans et plus	

J'ai la peau de couleur : Claire Mate Noire

Considérons que la période décrite comme étant « hiver » se situe entre octobre et avril

DE FACON GENERALE, est-ce que vous diriez que ces affirmations correspondent à votre situation :

Affirmation	Non pas du tout	Non plutôt non	Oui plutôt	Oui tout à fait
Je me sens plus irritable l'hiver que l'été				
Je me sens plus déprimé(e) l'hiver que l'été				
Je suis plus anxieux(se) l'hiver que l'été				
Je me sens plus fatigué(e) l'hiver que l'été				
Je dors plus longtemps l'hiver que l'été				
Je mange plus l'hiver que l'été				

DE FACON GENERALE, est-ce que vous diriez que ces affirmations correspondent à votre situation :

Affirmation	NON	OUI
Je mange du poisson gras au moins 3 fois par semaine (maquereau, sardine, saumon...)		
J'ai déjà fait des séances de luminothérapie		
L'hiver, je pars au moins une semaine en vacances dans un pays plus ensoleillé		
Je fais de l'activité physique l'hiver (pratiquer un sport ou aller au travail à pied ou à vélo par exemple)		
Je passe au moins 30 minutes par jour à l'extérieur l'été		
Je passe au moins 30 minutes par jour à l'extérieur l'hiver		

L'HIVER DERNIER (OCTOBRE 2014 à AVRIL 2015), est-ce que vous diriez que ces affirmations correspondent à votre situation :

Affirmation	NON	OUI
J'ai pris des médicaments/compléments alimentaires		

Affirmation	NON	OUI
J'ai pris de la vitamine D		
→ Prescrite par mon médecin		
→ Que j'ai choisie moi-même en pharmacie, sans demander conseil à mon pharmacien		
→ Sur conseil de mon pharmacien		

Affirmation	Non pas du tout	Non plutôt pas	Oui plutôt	Oui tout à fait
Lorsque je prends la vitamine D, pendant un mois, je me sens mieux				

Affirmation	NON	OUI
J'ai pris du magnésium		
→ Prescrit par mon médecin		
→ Que j'ai choisi moi-même en pharmacie, sans demander conseil à mon pharmacien		
→ Sur conseil de mon pharmacien		

Affirmation	Non pas du tout	Non plutôt pas	Oui plutôt	Oui tout à fait
Lorsque je prends le magnésium, pendant un mois, je me sens mieux				

Affirmation	NON	OUI
J'ai pris autre chose cet hiver		
J'ai pris des antidépresseurs		

ANNEXE 6 : Résultats de l'enquête en Suède

	Homme		Femme	
Sexe	11	22%	39	78%
Catégorie d'âge	Moins de 18 ans	2	4%	
	18 - 29	17	34%	
	30 - 49	11	22%	
	50 - 64	13	26%	
	Plus de 65 ans	7	14%	
Couleur de la peau	Claire	41	82%	
	Marron	8	16%	
	Noire	1	2%	
	Pas d'accord du tout	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Je suis plus irritable l'hiver que l'été	10	15	15	10
Nombre absolu de non / oui		25		25
Pourcentage de non / oui		50%		50%
Je suis plus déprimé l'hiver que l'été	8	11	18	13
Nombre absolu de non / oui		19		31
Pourcentage de non / oui		38%		62%
Je suis plus anxieux l'hiver que l'été	15	15	17	3
Nombre absolu de non / oui		30		20
Pourcentage de non / oui		60%		40%
Je suis plus fatigué l'hiver que l'été	4	3	19	24
Nombre absolu de non / oui		7		43
Pourcentage de non / oui		14%		86%
Je dors plus longtemps l'hiver que l'été	7	6	28	9
Nombre absolu de non / oui		13		37
Pourcentage de non / oui		26%		74%
Je mange plus l'hiver que l'été	15	19	9	7
Nombre absolu de non / oui		34		16
Pourcentage de non / oui		68%		32%
	Non		Oui	
Je mange du poisson gras au moins 3 fois par semaine	29	58%	21	42%
J'ai déjà fait des séances de luminothérapie	46	92%	4	8%
Je pars au moins une semaine dans un pays plus ensoleillé l'hiver	24	48%	26	52%
Je fais de l'activité physique l'hiver	7	14%	43	86%
Je passe au moins 30min/jour à l'extérieur l'été	1	2%	49	98%
Je passe au moins 30min/jour à l'extérieur l'hiver	15	30%	35	70%
	Non		Oui	
Je prends un complément alimentaire	19	38%	31	62%
	Non		Oui	
Je prends de la vitamine D	28	56%	22	44%
Prescription par le docteur			2	
Choisie en pharmacie			19	
Conseillée par le pharmacien			4	
	Pas d'accord du tout	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Quand je prends la vitamine, je me sens mieux	1	2	10	9
	Non		Oui	
Je prends du magnésium	37	74%	13	26%
Prescription par le docteur			3	
Choisi en pharmacie			10	
Conseillé par le pharmacien			2	
	Pas d'accord du tout	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Quand je prends le magnésium, je me sens mieux		3	5	5
	Non		Oui	
Je prends autre chose	31	62%	19	38%
Je prends des antidépresseurs	47	94%	3	6%

ANNEXE 7 : Résultats de l'enquête en France

	Homme		Femme	
Sexe	15	25%	44	75%
Catégorie d'âge	Moins de 18 ans	2	3%	
	18 - 29	19	32%	
	30 - 49	24	41%	
	50 - 64	12	20%	
	Plus de 65 ans	2	3%	
Couleur de la peau	Claire	39	66%	
	Marron	14	24%	
	Noire	6	10%	
	Pas d'accord du tout	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Je suis plus irritable l'hiver que l'été	15	17	20	7
Nombre absolu de non / oui		32		27
Pourcentage de non / oui		54%		46%
Je suis plus déprimé l'hiver que l'été	7	10	32	10
Nombre absolu de non / oui		17		42
Pourcentage de non / oui		29%		71%
Je suis plus anxieux l'hiver que l'été	14	20	22	3
Nombre absolu de non / oui		34		25
Pourcentage de non / oui		58%		42%
Je suis plus fatigué l'hiver que l'été	6	5	29	19
Nombre absolu de non / oui		11		48
Pourcentage de non / oui		19%		81%
Je dors plus longtemps l'hiver que l'été	14	15	18	12
Nombre absolu de non / oui		29		30
Pourcentage de non / oui		49%		51%
Je mange plus l'hiver que l'été	7	12	23	17
Nombre absolu de non / oui		19		40
Pourcentage de non / oui		32%		68%
	Non		Oui	
Je mange du poisson gras 3 fois par semaine	49	83%	10	17%
J'ai déjà fait de la luminothérapie	53	90%	6	10%
Je vais une semaine dans un pays plus chaud	44	75%	15	25%
Je fais de l'activité physique l'hiver	23	39%	36	61%
Je passe 30min/jour dehors l'été	5	8%	54	92%
Je passe 30min/jour dehors l'hiver	17	29%	42	71%
	Non		Oui	
Je prends un complément alimentaire	12	20%	47	80%
	Non		Oui	
Je prends de la vitamine D	34	58%	25	42%
Prescription par le docteur			18	
Choisie en pharmacie			6	
Conseillée par le pharmacien			4	
	Pas d'accord du tout	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Quand je prends la vitamine, je me sens mieux	3	8	12	2
	Non		Oui	
Je prends du magnésium	31	53%	28	48%
Prescription par le docteur			11	
Choisi en pharmacie			16	
Conseillé par le pharmacien			5	
	Pas d'accord du tout	Plutôt pas d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
Quand je prends le magnésium, je me sens mieux	1	5	12	10
	Non		Oui	
Je prends autre chose	33	56%	26	44%
Je prends des antidépresseurs	56	95%	3	5%

Résumé

Le trouble affectif saisonnier (TAS) ou dépression saisonnière est une pathologie largement invalidante pour les personnes qui en sont atteintes et leurs familles. Sa prévalence varie de 3 à 10% en fonction de la latitude. Le TAS semble avoir plusieurs étiologies dont un dérèglement des rythmes circadiens. Un des traitements principaux de cette pathologie est la luminothérapie.

Le rôle de la vitamine D dans le métabolisme osseux est bien connu de longue date. L'intérêt des chercheurs pour cette vitamine/hormone est grandissant puisque, presque chaque mois, une nouvelle étude vient étendre les propriétés de la vitamine D (effet immuno-modulateur, contrôle de gènes régulant la prolifération, la différenciation, l'apoptose des cellules saines et cancéreuses...) ou son implication dans une pathologie. L'insuffisance en vitamine D n'est pas une maladie à proprement parler mais une situation clinique entraînant un risque plus important de développer de nombreuses pathologies.

De nombreuses études ont mis en évidence un lien entre concentrations basses de vitamine D et dépression. Cependant, les différentes études n'ont pas permis de déterminer si des concentrations faibles en vitamine D sont une cause ou une conséquence de la dépression. Plutôt que de fonctionner comme un mécanisme direct dans le développement du TAS, la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la régulation des mécanismes associés aux facteurs saisonniers et de dépression.

Les médecins généralistes ont un rôle important à jouer afin d'identifier les patients présentant un TAS et de leur prescrire des séances de luminothérapie. Ils doivent également s'assurer que les patients ne présentent pas une carence en vitamine D. Les pharmaciens d'officine, quant à eux, doivent sensibiliser les patients aux pathologies provoquées par une carence en vitamine D. Ceci passe par l'accompagnement des patients : conseil d'une supplémentation en vitamine D et rappel des règles hygiéno-diététiques.

Mots clés : troubles affectifs saisonniers, luminothérapie, vitamine D, complément alimentaire, Suède, UVB

SERMENT DE GALIEN

~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

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

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## Résumé

Le trouble affectif saisonnier (TAS) ou dépression saisonnière est une pathologie largement invalidante pour les personnes qui en sont atteintes et leurs familles. Sa prévalence varie de 3 à 10% en fonction de la latitude. Le TAS semble avoir plusieurs étiologies dont un dérèglement des rythmes circadiens. Un des traitements principaux de cette pathologie est la luminothérapie.

Le rôle de la vitamine D dans le métabolisme osseux est bien connu de longue date. L'intérêt des chercheurs pour cette vitamine/hormone est grandissant puisque, presque chaque mois, une nouvelle étude vient étendre les propriétés de la vitamine D (effet immuno-modulateur, contrôle de gènes régulant la prolifération, la différenciation, l'apoptose des cellules saines et cancéreuses...) ou son implication dans une pathologie. L'insuffisance en vitamine D n'est pas une maladie à proprement parler mais une situation clinique entraînant un risque plus important de développer de nombreuses pathologies.

De nombreuses études ont mis en évidence un lien entre concentrations basses de vitamine D et dépression. Cependant, les différentes études n'ont pas permis de déterminer si des concentrations faibles en vitamine D sont une cause ou une conséquence de la dépression. Plutôt que de fonctionner comme un mécanisme direct dans le développement du TAS, la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la régulation des mécanismes associés aux facteurs saisonniers et de dépression.

Les médecins généralistes ont un rôle important à jouer afin d'identifier les patients présentant un TAS et de leur prescrire des séances de luminothérapie. Ils doivent également s'assurer que les patients ne présentent pas une carence en vitamine D. Les pharmaciens d'officine, quant à eux, doivent sensibiliser les patients aux pathologies provoquées par une carence en vitamine D. Ceci passe par l'accompagnement des patients : conseil d'une supplémentation en vitamine D et rappel des règles hygiéno-diététiques.

**Mots clés :** troubles affectifs saisonniers, luminothérapie, vitamine D, complément alimentaire, Suède, UVB