



# GÉRANT DÉPRESSION

NUTRACEUTIQUES ET  
INTERVENTIONS NON PHARMACOLOGIQUES  
POUR LE TRAITEMENT DE LA DÉPRESSION

Paul E. Marik, MD, FCCM, FCCP



© 2020-2024 Independent Medical Alliance. Certains droits réservés conformément à la licence Creative Commons CC BY-NC-ND licence, qui autorise généralement d'autres personnes à diffuser l'œuvre, avec mention de l'auteur, à condition qu'elle ne soit ni modifiée ni utilisée à des fins commerciales.

## TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	3
Avertissement .....	3
Remerciements.....	3
Préface .....	3
CHAPITRE 1 : À propos de la dépression.....	4
problème.....	4 Causes de la
dépression .....	5
Physiopathologie.....	5 Mauvaise utilisation des traitements
traditionnels.....	6 Effets secondaires des traitements
traditionnels.....	7
Une autre approche .....	9 CHAPITRE 2 : Interventions
nutraceutiques et non pharmacologiques. ....	10 Résumé des interventions
suggérées.....	10 L-Méthylfolate
(LMF).....	10 Vitamine
D3.....	15
Orotate de lithium. ....	18
Ashwagandha.....	19 Acides gras oméga
3.....	21
Magnésium. ....	23
Zinc.....	25 Mélatonine et
resynchronisation du rythme circadien.....	26
Curcumine .....	28
Millepertuis .....	29
Safran.....	29
Régime hypoinsulinémique.....	30 Traitement de la
dysbiose intestinale.....	31 Thérapie cognitivo-comportementale
et soutien social.....	31 Exercice
physique .....	32
Lumière solaire.....	33
Photobiomodulation.....	34
Stimulation cérébrale non invasive .....	36 Hyperthermie corporelle
totale .....	37
RÉFÉRENCES.....	38

# INTRODUCTION

Clause de non-responsabilité

Ce bilan des options thérapeutiques ne constitue pas un guide complet pour le traitement de la dépression. Les informations contenues dans ce document ne doivent en aucun cas servir de base à la mise en place d'un traitement sans l'avis d'un médecin. La prise en charge de la dépression doit toujours être supervisée par un professionnel de santé.

Veuillez noter qu'il s'agit d'un document « évolutif » qui sera continuellement mis à jour et amélioré.  
Veuillez vous assurer de consulter la version la plus récente.

Ce document représente le travail de l'auteur à des fins pédagogiques et ne constitue pas une publication évaluée par les pairs. Ni l'auteur, ni l'Independent Medical Alliance (IMA) et ses dirigeants, ni aucune personne associée à l'IMA ne sauraient être tenus responsables de l'utilisation ou de la mauvaise utilisation des informations fournies. Aucune garantie de bénéfice ou d'absence de préjudice ne peut être offerte, et l'utilisation de ces informations se fait à vos propres risques.

## Remerciements

J'adresse mes remerciements au Dr Pierre Kory, au Dr Suzanne Gazda et au médecin qui écrit sous le pseudonyme de « A Midwestern Doctor » pour leurs contributions.

## Préface

La dépression (également appelée dépression majeure, trouble dépressif majeur ou dépression clinique) est un trouble de l'humeur fréquent et grave. À l'échelle mondiale, on estime que 10 à 15 % des adultes souffrent de dépression, les femmes étant plus souvent touchées que les hommes. La dépression semble plus fréquente dans les pays occidentaux que dans les pays à faible revenu.

Le domaine de la psychiatrie a été entièrement accaparé par l'industrie pharmaceutique,  
Des médicaments inefficaces et dangereux dominent le traitement de la dépression.

Cette monographie présente une approche plus holistique du traitement de la dépression, fondée sur des preuves scientifiques et une compréhension de la physiopathologie, utilisant des nutraceutiques et d'autres interventions non pharmacologiques.

Les patients devraient examiner ces informations, vérifier par eux-mêmes la fiabilité des données et discuter des options de traitement avec leurs proches ou leurs représentants en matière de santé. Ils devraient élaborer avec leur professionnel de santé un plan de traitement compatible avec leurs valeurs et leurs objectifs.

## CHAPITRE 1 : À propos de la dépression

La dépression est un trouble mental caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt pour les activités et Baisse d'énergie. Parmi les autres symptômes, on note une perte de confiance en soi et d'estime de soi, un sentiment de culpabilité inapproprié, des pensées suicidaires et de mort, une diminution de la concentration, ainsi que des troubles du sommeil et de l'appétit.

Les critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur (DSM-IV) comprennent une humeur dépressive, une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour pratiquement toutes les activités, ou les deux, durant au moins deux semaines. (1, 2)  
De plus, au moins trois des critères suivants doivent être présents :

- prise ou perte de poids •  
augmentation ou diminution du sommeil
- augmentation ou diminution du niveau d'activité psychomotrice
- fatigue
- des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation
- difficulté de concentration • pensées récurrentes  
de mort ou de suicide

### Portée et ampleur du problème

On estime que 17 % de la population générale souffre de dépression majeure au cours de sa vie, souvent engendrant d'énormes souffrances et des coûts considérables (3-5). Aux États-Unis, plus de 25 millions de personnes souffrent de dépression significative chaque année, ce qui représente un fardeau sanitaire majeur et figure parmi les cinq problèmes de santé les plus importants et les plus coûteux au monde. L'Organisation mondiale de la Santé estime que plus de 300 millions de personnes souffrent de troubles dépressifs dans le monde (6).

La dépression contribue fortement à la morbidité et à la dégradation de la qualité de vie. Aux États-Unis, le trouble dépressif majeur (TDM) est la principale cause d'invalidité chez les personnes âgées de 15 à 44 ans (7). Chez les personnes âgées, la dépression est associée à des événements cardiovasculaires, notamment l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral et le décès (8). En 2013, on a dénombré plus de 40 000 décès par suicide aux États-Unis, ce qui en fait la dixième cause de mortalité (9).

Le diagnostic de la dépression est presque toujours tardif, et il arrive souvent qu'il persiste des années avant d'être posé. Les premiers symptômes sont généralement minimisés et considérés comme une réaction compréhensible face aux aléas de la vie et comme un problème passager. Nombre de ces patients ne reçoivent aucun traitement jusqu'à ce que leurs symptômes deviennent si graves qu'ils représentent un danger pour eux-mêmes ou qu'ils soient tout simplement incapables de fonctionner normalement.

## Causes de la dépression

La moitié des patients (50 %) présentent un épisode dépressif majeur entre 20 et 50 ans, mais celui-ci peut débuter dès l'enfance ou à un âge avancé. La consommation d'alcool et d'autres substances peut entraîner une apparition précoce de la dépression. Le stress, les événements traumatisques, les maladies physiques et la consommation de drogues et d'alcool peuvent déclencher une dépression.

La dépression majeure touche plus fréquemment les personnes divorcées, séparées ou celles qui n'ont pas de relations interpersonnelles étroites. De plus, un facteur génétique important est impliqué dans la dépression. Des études familiales ont régulièrement démontré qu'une personne a beaucoup plus de risques de souffrir de dépression si l'un ou les deux parents, ou un frère ou une sœur, sont également atteints d'un trouble dépressif.

## Physiopathologie

La dépression majeure et les troubles anxieux surviennent souvent simultanément, leurs symptômes se chevauchent fréquemment, et Les patients présentant ces deux comorbidités présentent souvent une gravité et une durée plus élevées de Plusieurs études suggèrent que la dépression pourrait partager des caractéristiques physiopathologiques communes avec les maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque, comme l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, le dysfonctionnement endothérial et l'élévation du taux d'homocystéine plasmatique (10). L'inflammation chronique et l'obésité sont associées à un risque accru de dépression (2, 6). Cette relation est bidirectionnelle : les personnes en surpoids ou obèses présentent un risque plus élevé de dépression (augmentation de 55 %) et celles qui souffrent de dépression présentent un risque plus élevé de devenir obèses (augmentation de 58 %) (11).

Parmi les principaux mécanismes biologiques impliqués dans la physiopathologie de la dépression (et des troubles anxieux), des preuves convaincantes ont mis en évidence le rôle clé de la neuroinflammation dans son apparition et sa progression (12). Ce processus inflammatoire peut impliquer des molécules de signalisation liées à l'inflammation, le microbiote, ainsi que les cellules immunitaires et cérébrales. Les médiateurs libérés par la microglie activée induisent la polarisation des astrocytes. Cette polarisation contribue à l'altération des voies de signalisation qui jouent un rôle crucial dans la survie neuronale et la plasticité synaptique. En résumé, la neuroinflammation résulte d'une communication intrinsèque entre les cellules immunitaires périphériques, le microbiote intestinal et les cellules immunitaires présentes dans le cerveau.

Ces interactions entraînent une dysrégulation glutamatergique, ainsi qu'une réduction de la plasticité synaptique et de la synthèse des monoamines. Ensemble, ces facteurs contribuent à l'atrophie et à la perte neuronale observées chez les patients souffrant de dépression chronique et de troubles anxieux. (13) À cet égard, les composés aux propriétés anti-inflammatoires, pro-neurogéniques et neuromodulatrices présentent un intérêt particulier pour le traitement des patients atteints de troubles de l'humeur. (13)

## Mauvaise utilisation des traitements traditionnels

Lors de la découverte des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), l'industrie pharmaceutique a créé le mythe selon lequel ils agissaient en corrigeant une carence en sérotonine dans le cerveau ; cette théorie a été réfutée au fil du temps. Le Prozac (et ses successeurs) ont été commercialisés en s'appuyant sur l'idée que la dépression était causée par un déséquilibre chimique (de la sérotonine) dans le cerveau. Bien que ce slogan marketing ait été efficace, il n'a jamais été prouvé. Face à l'accumulation de données contredisant la théorie du déséquilibre chimique, la psychiatrie s'est progressivement orientée vers l'identification du recâblage neuronal (très dommageable) comme véritable mécanisme d'action du médicament. (14)

Les ISRS et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) sont utilisés depuis des années et, bien que ces médicaments soient considérés comme le traitement de référence de la dépression, leur efficacité globale reste modeste, comme en témoignent des études telles que l'étude STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression). Cette étude a montré que les antidépresseurs n'ont permis d'obtenir qu'un taux de rémission de 30 % et que plus de 70 % des patients n'ont pas réussi à maintenir cette rémission. (15) Bien que les bénéfices des antidépresseurs observés dans cette étude aient été surestimés, seuls 108 des 4 041 patients ont présenté une « rémission durable », ce qui signifie que seulement 3 % des patients inclus dans l'essai ont connu une rémission, sont restés en bonne santé et ont poursuivi leur participation à l'essai pendant l'année de suivi.

(16) On estime qu'il s'agit d'une surestimation du véritable avantage à long terme. (14)

Les résultats de l'étude STAR\*D montrent que la recommandation de l'Association américaine de psychiatrie, selon laquelle « après une rémission, les patients traités par antidépresseurs en phase aiguë doivent poursuivre ce traitement afin de prévenir les rechutes », est probablement néfaste (14, 17). En effet, les données suggèrent que les antidépresseurs ne guérissent pas la dépression (14). Au contraire, leur utilisation prolongée peut induire une dépression.

Les nombreux articles de l'étude STAR\*D présentent une présentation très sélective des résultats, de nombreuses affirmations erronées, des déclarations contradictoires, voire de pures fictions. (14) Une revue Cochrane de neuf essais avec l'atropine dans le placebo (placebo actif) n'a pas permis de démontrer un effet des antidépresseurs tricycliques. (18) Une méta-analyse de données individuelles de patients issues de six essais a révélé

Les ISRS se sont révélés inefficaces contre la dépression, qu'elle soit légère, modérée ou sévère. (19) Une méta-analyse d'essais randomisés menés par la FDA auprès de 100 000 patients, dont la moitié souffrait de dépression, a montré qu'environ 50 % d'entre eux ont constaté une amélioration sous antidépresseur et 40 % sous placebo. (20) Une méta-analyse de 37 essais cliniques financés par l'industrie pharmaceutique et portant sur la fluoxétine et la venlafaxine a démontré que les patients souffrant de dépression sévère présentaient une amélioration après quatre semaines de traitement, tandis qu'il fallait huit jours supplémentaires pour que les patients sous placebo présentent une amélioration similaire. (21) Toutefois, ces essais n'ayant pas été menés en double aveugle de manière adéquate, la différence réelle ne se situe probablement qu'à quelques jours. (14)

Les ISRS peuvent être particulièrement mortels chez les personnes âgées. Une cohorte britannique de 60 746 patients de plus de 65 ans a démontré que les ISRS entraînent le décès de 3,6 % des patients traités pendant un an (22). Une autre étude de cohorte menée auprès de 136 293 femmes ménopausées américaines participant à l'étude Women's Health Initiative a également montré ce résultat.

Une étude a révélé que les antidépresseurs étaient associés à une augmentation de 32 % de la mortalité toutes causes confondues.

(23) En raison de la sous-déclaration, le risque réel de décès dans cette étude pourrait être beaucoup plus élevé. (14)

Il convient de noter qu'aux États-Unis, les médecins généralistes prescrivent 79 % des antidépresseurs, et ce, avec peu de soutien de la part des services spécialisés. (24)

Bien que la plupart des patients à qui l'on prescrit un ISRS n'en tirent aucun bénéfice, ce médicament aide une minorité d'entre eux. La plupart des cas de dépression étant légers et transitoires, le traitement devrait être réservé aux patients souffrant de dépression sévère qui ne s'améliore pas spontanément. En général, les patients obtiennent de bien meilleurs résultats lorsque les ISRS leur sont prescrits par un psychiatre plutôt que par un médecin généraliste. Certains psychiatres, experts en psychopharmacologie, obtiennent d'excellents résultats ; malheureusement, ces médecins sont assez rares. Néanmoins, de nombreux patients restent incurables pour les psychiatres, et pour ceux qu'ils aident, il peut être nécessaire de recourir à des approches complémentaires.

#### Effets secondaires des traitements traditionnels

Les ISRS et les IRSN semblent donc légèrement plus efficaces qu'un placebo (à court terme), mais ils sont associés à des effets secondaires terribles. Les antidépresseurs ISRS figurent parmi les médicaments les plus dangereux. Malheureusement, en raison du déni répandu en psychiatrie concernant les problèmes liés à ces médicaments, les effets secondaires courants des ISRS sont souvent interprétés à tort comme le signe d'une maladie mentale préexistante et d'un besoin accru de ce médicament, ce qui conduit trop souvent à des conséquences catastrophiques pour le patient sur-médicamenté.

Dans une enquête menée en Nouvelle-Zélande sur les antidépresseurs, 62 % des participants ont rapporté des difficultés sexuelles, 60 % un engourdissement émotionnel, 52 % un sentiment de dépersonnalisation, 39 % une diminution de l'empathie, 47 % de l'agitation et 39 % des idées suicidaires. (25) Plus important encore, les personnes interrogées ont indiqué que leurs médecins ne les avaient pas informées de nombre de ces effets secondaires.

Une analyse de 29 essais cliniques publiés et de 11 essais non publiés, portant sur 3 704 patients ayant reçu de la paroxétine et 2 687 ayant reçu un placebo, a révélé qu'une proportion égale de patients dans les deux groupes ont interrompu prématurément leur étude ; comparativement au groupe placebo, 77 % de patients supplémentaires ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables et 155 % en raison de tendances suicidaires. (26) Une enquête internationale menée auprès de 3 516 personnes issues de 14 associations de patients a montré que 44 % d'entre elles avaient définitivement cessé de prendre un médicament psychiatrique en raison de ses effets indésirables. (27)

Les troubles sexuels sont fréquents chez les patients prenant des ISRS. Une étude espagnole portant sur cinq des ISRS les plus couramment prescrits a révélé qu'en moyenne, ces médicaments provoquaient des troubles sexuels chez 59 % des 1 022 patients (qui avaient tous une vie sexuelle normale avant de commencer le traitement), et que 40 % d'entre eux considéraient ces troubles comme inacceptables. (28)

Les ISRS peuvent induire un passage à la manie ou à l'hypomanie à une fréquence deux à trois fois supérieure à la fréquence spontanée. (29) Leur utilisation prolongée peut déstabiliser la maladie, entraînant une augmentation du nombre d'épisodes maniaques et dépressifs ; induire des cycles rapides (au moins quatre épisodes par an) ; et

Les ISRS augmentent la probabilité d'un état mixte. Une étude a révélé que 60 % des patients bipolaires ont développé leur maladie après avoir reçu des ISRS pour traiter leur dépression. (29) Les ISRS augmentent le risque de malformations congénitales lorsqu'ils sont prescrits à des femmes enceintes. (14) Les malformations cardiaques congénitales constituent un effet de classe des ISRS. (14)

Il convient de noter que la plupart des agents ISRS/IRSN, mais notamment la sertraline, la fluvoxamine, la paroxétine, la venlafaxine et la duloxétine, sont associés à une anxiété sévère pouvant évoluer vers un état maniaque.

L'akathisie (incapacité à rester immobile), les automutilations, le suicide, les accès de colère, la violence physique, les pensées homicides et l'homicide (30-34) ont conduit à la publication des premières mises en garde concernant le risque suicidaire lié aux antidépresseurs en 2003 (35). Ces mises en garde faisaient suite à l'étude de référence de Healy intitulée « Éléments de preuve sur les risques de suicide associés aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) » (36). Cet article remettait en question...

mais cela n'a pas mis fin au déni persistant de l'industrie pharmaceutique aux États-Unis.

Il existe désormais de nombreuses preuves que les ISRS augmentent significativement le risque d'akathisie, d'idées suicidaires, de suicide et de comportements homicides, et que ce risque ne se limite pas aux enfants et aux adolescents (14, 37). Les suicides surviennent le plus souvent peu après le début d'un traitement par ISRS, lors d'une modification de la posologie ou à l'arrêt du médicament. Des idées suicidaires, des comportements suicidaires, ainsi que de l'agitation et des troubles du comportement ont été rapportés chez des volontaires sains traités par ISRS (14).

Une analyse d'une base de données nationale en Suède a révélé que les ISRS augmentaient de 43 % le taux de crimes violents commis chez les personnes âgées de 15 à 24 ans qui prenaient ces médicaments. (38)

Plus de 160 homicides et plus de 1500 épisodes de comportements agressifs directement liés à l'utilisation d'ISRS ont été signalés à la FDA et à Santé Canada, et ces chiffres sont probablement largement sous-estimés (<https://rxisk.org/antidepressants-and-violence-the-numbers/>) Quatre-vingts de ces homicides étaient liés à la prise de sertraline. De nombreux auteurs de fusillades scolaires et de masse étaient sous l'influence d'ISRS, notamment les auteurs des tueries de Columbine et d'Aurora. (14)

Les ISRS sont largement métabolisés par les enzymes de phase 1 du CYP450. Lucire et Crotty ont étudié les allèles du système CYP450 chez des patients sous ISRS ayant présenté des comportements violents, suicidaires et/ou homicides. (35) Dans cette étude, tous les sujets présentaient des allèles variants et une diminution de

Métabolisme du CYP450. De plus, nombre d'entre eux utilisaient, seuls ou en association, d'autres médicaments, des substances illicites ou des remèdes à base de plantes, ce qui, combiné, aggravait le métabolisme altéré par leurs allèles variants. Cette étude a détaillé et étayé précisément comment le métabolisme de chaque antidépresseur utilisé par les sujets aurait été gravement perturbé avant et au moment où ils ont commis ou tenté de commettre un homicide. (35) Ces allèles étant déterminés génétiquement, de telles réactions pourraient être plus fréquentes chez les apparentés au premier degré. Bien qu'il soit peu probable que des études de pharmacovigilance puissent être réalisées chez tous les patients avant un traitement par ISRS, ces patients doivent être mis en garde et étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de ces effets indésirables graves.

Une revue Cochrane a examiné les effets indésirables des antidépresseurs dans des études menées auprès de volontaires sains. (39, 40) Cette revue systématique de 150 études a montré qu'environ un tiers des essais

Les données relatives aux événements indésirables n'ont pas été rapportées et la méta-analyse a montré que l'incidence des événements indésirables susceptibles de prédisposer au suicide est doublée. L'analyse des essais de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a révélé une publication sélective et un signalement insuffisant des événements indésirables. (14)

L'un des problèmes les plus graves liés aux ISRS est la difficulté à les arrêter, et la dépendance qui peut s'installer après un traitement très court (par exemple, un mois). Malheureusement, face aux symptômes de sevrage des ISRS, les médecins les interprètent souvent comme une rechute dépressive et la preuve que le médicament était « efficace » (d'où la nécessité de le reprendre), ou bien ils reconnaissent qu'il s'agit bien d'un sevrage, mais ne savent le « traiter » qu'en réintroduisant le médicament addictif. Une méta-analyse récente a montré que 56 % des patients qui arrêtent les ISRS présentent des symptômes de sevrage, que 46 % d'entre eux souffrent d'un sevrage sévère, et que ces symptômes durent de plusieurs semaines à plusieurs mois. (41)

L'efficacité limitée des ISRS et des IRSN dans le traitement du trouble dépressif majeur et du trouble bipolaire suggère que ces agents ne devraient pas être considérés comme des traitements de première intention (du moins pas en monothérapie). Les antidépresseurs et anxiolytiques classiques peuvent avoir un rôle à jouer dans la phase initiale du traitement chez certains patients. Cependant, un traitement prolongé par ISRS/IRSN est déconseillé.

Les médicaments ne sont généralement pas recommandés en raison de leurs effets à long terme sur les récepteurs de la sérotonine, les voies de signalisation intracellulaires, ainsi que sur les facteurs génétiques et épigénétiques. (42, 43)

#### Une autre approche

La dépression étant une maladie qui affecte l'ensemble du corps, les solutions thérapeutiques nécessitent une prise en charge globale, impliquant notamment des modifications de l'alimentation, de l'activité physique et du sommeil. Les antidépresseurs restent le traitement le plus courant. Cependant, comparés aux médicaments utilisés pour traiter des affections non psychiatriques, ils présentent un taux de réponse relativement faible, un taux de rechute élevé et un délai d'action long, ainsi que des effets secondaires qui limitent la tolérance ou contribuent à une mauvaise observance.

Plus de 70 % des patients traités par monothérapie standard ISRS/IRSN ne répondent pas au traitement, ce qui confronte les cliniciens à la difficulté de déterminer la marche à suivre. Une approche novatrice, sûre et efficace, pour les patients ne répondant pas suffisamment aux antidépresseurs classiques, consiste à potentialiser ou remplacer leur traitement par des nutriments de qualité pharmaceutique, appelés nutraceutiques, tels que le L-méthylfolate, la vitamine D, l'ashwagandha (pour la gestion du stress et de l'anxiété) et les acides gras oméga-3, ainsi que par d'autres interventions thérapeutiques innovantes. Il est à noter qu'environ 85 % des patients souffrant de dépression présentent également une anxiété significative, et que 90 % des patients atteints de troubles anxieux souffrent de dépression. (44)

## CHAPITRE 2 : Interventions nutraceutiques et non pharmacologiques

Les interventions suivantes, relatives au mode de vie et à l'alimentation, sont recommandées d'après les données publiées et classées selon la robustesse des preuves cliniques. Nous suggérons, pour les patients souffrant de dépression et de trouble bipolaire, de commencer par un traitement (dans le cadre d'un essai clinique) associant du L-méthylfolate (forme active de l'acide folique), de fortes doses de vitamine D, de l'ashwagandha et un programme d'exercice physique. En fonction de la réponse, des interventions complémentaires, telles que la supplémentation en acides gras oméga-3 et en magnésium, peuvent être envisagées. Les antidépresseurs classiques (ISRS/IRSN) sont considérés comme un traitement de deuxième intention.

Les patients doivent toujours consulter leur médecin traitant (et/ou leur psychiatre) afin d'élaborer une approche personnalisée de la prise en charge de la dépression et des troubles anxieux concomitants.

### Résumé des interventions suggérées

1. L-Méthylfolate (7,5-15 mg/jour)
2. Vitamine D3 (la posologie est ajustée en fonction du taux sanguin de vitamine D3, mais 10 000 UI/jour est recommandé). recommandé ; à prendre avec de la vitamine K2 (100 mcg/jour) et du magnésium (200 à 500 mg/jour) si vous prenez plus de 8 000 UI/jour de vitamine D3.
3. Orotate de lithium (5 à 15 mg/jour) 4.
- Ashwagandha (300 à 600 mg deux fois par jour)
5. Acides gras oméga-3 (1 000 mg/jour)
6. Magnésium (dose initiale de 100 à 200 mg/jour)
7. Zinc (20-30 mg/jour)
8. Mélatonine (0,75 à 1 mg/nuits pour commencer, jusqu'à 5 à 10 mg/nuits)
9. Curcumine (500-1 000 mg/jour)
10. Millepertuis (600-1 800 mg/jour)
11. Safran (50 mg deux fois par jour)
12. Régime hypoinsulinémique
13. Traitement de la dysbiose intestinale (par exemple, pré/probiotiques, glucomannane, graines de chia)
14. Thérapie cognitivo-comportementale et soutien social
15. Exercice (20 minutes/jour, 5 jours/semaine)
16. Ensoleillement (30 minutes/jour)
17. Photobiomodulation
18. Stimulation cérébrale non invasive
19. Hyperthermie corporelle totale

### L-méthylfolate (LMF)

L'acide folique est une vitamine hydrosoluble (vitamine B9) ajoutée à certains aliments, présente naturellement dans d'autres et disponible sous forme de complément alimentaire. Sa principale forme biologiquement fonctionnelle est l'acide folique.

Le folate, connu sous le nom d'acide folique, est utilisé par les cellules pour réguler l'homocystéine, le cycle de la cystéine, la synthèse de l'ADN et la synthèse des neurotransmetteurs (voir figure 1). (45-47)

Le L-méthylfolate (LMF) se distingue de l'acide folique par le fait qu'il s'agit de la forme biologiquement active du folate, capable de traverser plus facilement la barrière hémato-encéphalique. À une dose quotidienne de 7,5 à 15 mg, le LMF devrait être considéré comme le traitement de première intention chez les patients souffrant de dépression et de troubles bipolaires, les antidépresseurs classiques étant envisagés en seconde intention.

De faibles taux d'acide folique sont corrélés à un risque accru de dépression, à des symptômes dépressifs sévères, à une durée prolongée des épisodes dépressifs et à un risque accru de rechute. (48-51) De plus,

Les patients déprimés présentant une carence en folate ont montré une réponse limitée, voire nulle, au traitement antidépresseur (50, 51). Par conséquent, l'ajout de folate aux antidépresseurs classiques pourrait améliorer l'efficacité du traitement chez les patients présentant de faibles taux de folate.

(50-52) Le LMF augmente les scores de l'échelle de dépression, la réponse du patient et les taux de rémission, selon les résultats d'essais randomisés et d'études de cas et de cohortes.

Les vitamines B12 et L-méthylfolate agissent comme cofacteurs dans la conversion de l'homocystéine en méthionine, un acide aminé essentiel impliqué dans de nombreux processus de méthylation nécessaires à la synthèse des protéines, des lipides, des acides nucléiques, des neurotransmetteurs et des hormones. Les groupements monocarbonés nécessaires à la production de méthionine doivent être transportés par la molécule co-enzymatique folate (forme active : 5'-tétrahydrofolate ; voir figure 2). La transsulfuration transforme ensuite la méthionine en S-adénosylméthionine (SAM). La méthionine peut alors contribuer, par son groupement méthyle, à la synthèse de neurotransmetteurs tels que la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine. (45-47)

Figure 1. Cycle méthionine-folate

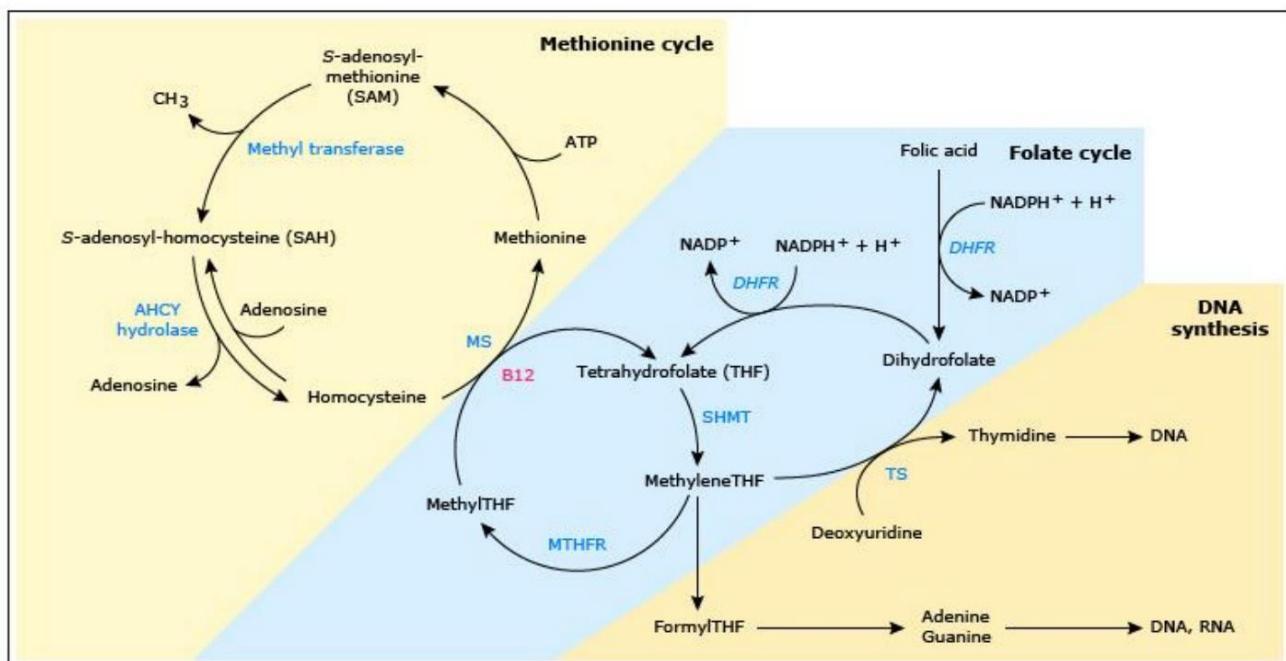


Figure 2. Le cycle folate-méthionine

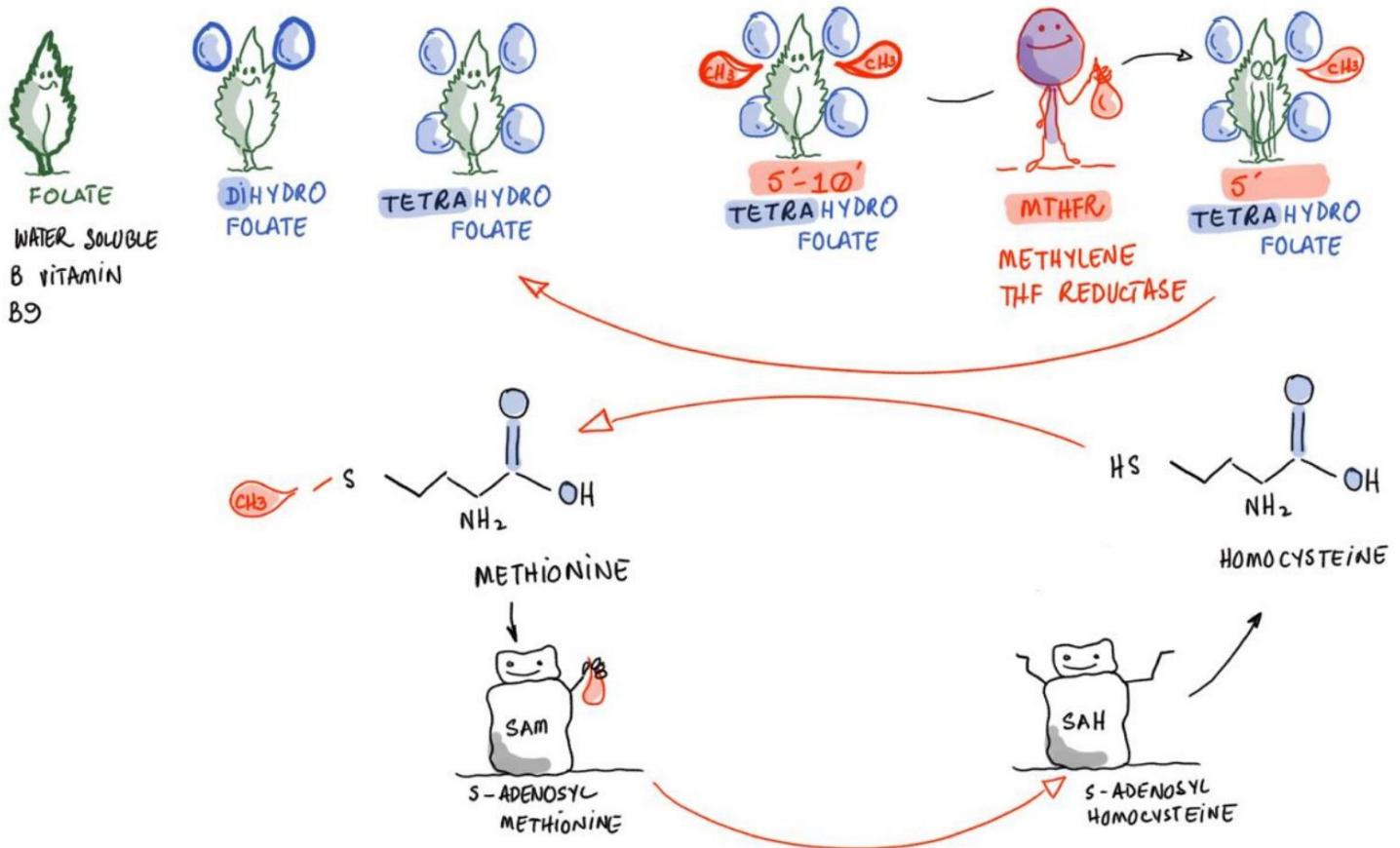


Figure reproduite avec l'aimable autorisation du Dr Moeen Syed

L'acide folique joue un rôle essentiel dans le métabolisme du carbone et est impliqué dans la synthèse de monoamines telles que la sérotonine, l'adrénaline et la noradrénaline. Il est converti en L-méthylfolate (5'-méthyltétrahydrofolate) par l'enzyme méthylénététrahydrofolate réductase (MTHFR). Il est important de souligner que le L-méthylfolate est la forme active de la vitamine. Après sa conversion, il traverse la barrière hémato-encéphalique. Le L-méthylfolate contribue à la formation de BH4 (tétrahydrobioptérine), qui active la tyrosine hydroxylase et la tryptophane hydroxylase et participe à la synthèse des monoamines. Une mutation du gène MTHFR entraîne une diminution du taux de L-méthylfolate dans le système nerveux central, ce qui provoque une carence en monoamines. Ceci explique les bénéfices que peuvent observer certains patients.

expérience avec la supplémentation en L-méthylfolate.

L'enzyme 5,10-méthylénététrahydrofolate réductase (MTHFR) joue un rôle central dans le métabolisme du folate en convertissant de manière irréversible le 5,10-méthylénététrahydrofolate en 5-méthylénététrahydrofolate. Le méthylénététrahydrofolate est la forme circulante prédominante du folate (forme active du folate). Le 5-méthylénététrahydrofolate donne un groupe méthyle à l'homocystéine lors de la synthèse de la S-adénosylméthionine, une source importante de groupes méthyle dans le cerveau. Deux monomères courants

Des polymorphismes nucléotidiques du gène MTHFR ont été rapportés : une transition C/T au nucléotide 677 et une transversion A/C en position 1298 (53-56). Ces deux polymorphismes sont fonctionnels et entraînent une diminution de l'activité enzymatique. Pour le polymorphisme C677T, les variants homozygotes présentent une fréquence de mutation de 30 %.

l'activité enzymatique par rapport aux homozygotes pour l'allèle C de type sauvage, tandis que les hétérozygotes conservent 65 % de l'activité enzymatique MTHFR de type sauvage.

Les conséquences du polymorphisme C677T ont été démontrées dans des études de population, où des taux plus faibles de folate érythrocytaire, de folate plasmatique et de vitamine B12 ont été rapportés.

chez les personnes non malades porteuses du génotype 677 TT, comparativement aux personnes porteuses d'autres génotypes. Le polymorphisme 1298 a été moins étudié ; cependant, on sait que les personnes porteuses du génotype 1298 CC présentent environ 60 % de l'activité enzymatique de...

ceux qui possèdent le génotype AA commun.

La fréquence de l'allèle C677T présente des variations ethniques et géographiques considérables : elle est élevée chez les Hispaniques de Californie et faible chez les Afro-Américains des États-Unis (53-56). Dans les populations blanches d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Australie, la fréquence des homozygotes varie de 8 à 20 %. La prévalence du génotype homozygote variant A1298C varie de 7 à 12 % dans les populations blanches d'Amérique du Nord et d'Europe.

Une méta-analyse de Gilbody et al. a démontré une association entre le variant MTHFR C677T et la dépression ainsi que les troubles bipolaires (56). Une étude égyptienne a rapporté une association entre le variant MTHFR C677T et le risque de schizophrénie et de troubles bipolaires, ce polymorphisme pouvant influencer l'âge d'apparition de ces derniers (57). Cependant, une méta-analyse plus récente a conclu que l'association du variant MTHFR C677T avec le risque de schizophrénie, de trouble dépressif majeur et de troubles bipolaires concernait les populations asiatiques et africaines, mais pas la population caucasienne (58).

La supplémentation en L-méthylfolate peut pallier les problèmes de métabolisme du folate observés chez les individus présentant des polymorphismes génétiques défavorables. (59)

La méthylénetetrahydrofolate réductase (MTHFR) est une enzyme régulatrice clé du métabolisme des folates et de l'homocystéine. Malgré des taux normaux de folates, certains patients peuvent présenter un déficit de méthylation. Les polymorphismes du gène MTHFR sont impliqués dans l'apparition de symptômes dépressifs et réduisent la capacité de synthèse des neurotransmetteurs monoaminergiques : par conséquent, l'efficacité des ISRS et des IRSN peut être limitée chez ces patients.

(60, 61) Par conséquent, les patients présentant des taux élevés d'homocystéine et des taux normaux de vitamine B12 et d'acide méthylmalonique (MMA) bénéficieront particulièrement d'une augmentation de L-méthylfolate.

Une méta-analyse de Bender et al. portant sur 43 études a démontré que les patients atteints de dépression présentent des taux sériques de folate et un apport alimentaire en folate inférieurs à ceux des personnes ne souffrant pas de dépression. (48) Dans une étude portant sur 46 patients atteints de trouble dépressif majeur, 52 % présentaient une homocystéine plasmatique totale élevée. (Indicateur d'une diminution de l'acide folique actif). (62) Dans cette étude, les patients déprimés présentant une homocystéine plasmatique totale élevée avaient des taux sériques, érythrocytaires et de folate dans le LCR significativement plus faibles, ainsi que des taux plus faibles de S-adénosylméthionine et des trois métabolites monoaminergiques dans le LCR. L'homocystéine plasmatique totale était significativement et négativement corrélée au folate érythrocytaire chez les patients déprimés, mais pas chez les sujets témoins.

Kim et al. ont rapporté que des taux sériques de folate réduits (< 6,0 ng/mL) étaient associés de manière indépendante à un comportement suicidaire. (63) Yan et al. ont rapporté qu'une supplémentation prolongée en acide folique pendant la grossesse était associée à une diminution du risque de dépression post-partum. (64)

Pan et al. ont mené une évaluation métabolomique ciblée, cas-témoins, auprès de 33 patients adolescents et jeunes adultes présentant des antécédents bien caractérisés de dépression réfractaire au traitement. (65)

Dans cette étude, la carence cérébrale en folate était l'anomalie la plus fréquemment détectée (36 %), ces patients présentant des taux sériques de folate normaux mais un faible taux de 5-méthyltétrahydrofolate (5-méthyltétrahydrofolate) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Taux de MTHF). Tous les patients présentant une carence cérébrale en folate ont montré une amélioration des symptômes dépressifs après un traitement à l'acide folinique.

L'effet du LMF chez les patients souffrant de dépression a été associé à de multiples mécanismes, notamment la synthèse des monoamines, la neurogenèse et des effets antioxydants. On pense que le LMF améliore la réponse au traitement antidépresseur grâce à son rôle dans la production de tétrahydrobioptérine (BH4) et l'augmentation subséquente de la synthèse des monoamines. (11) La BH4 est une cofacteur essentiel de la voie métabolique de synthèse des neurotransmetteurs ; il est très labile et sensible à l'oxydation. Le BH4 régule plusieurs réactions de méthylation, dont certaines impliquent la S-adénosylméthionine (SAMe) comme facteur clé, comme le métabolisme de la sérotonine qui utilise la SAMe comme donneur de méthyle. (11) Par conséquent, une diminution du taux de BH4 peut altérer la biodisponibilité des neurotransmetteurs impliqués dans la dépression, tels que la sérotonine et la dopamine.

L'ajout de LMF peut améliorer la réponse clinique chez les patients atteints de trouble dépressif majeur (TDM) résistants aux ISRS. Les résultats de deux essais cliniques randomisés contrôlés soutiennent l'utilisation de LMF en association chez cette population de patients (66). Ces essais ont été menés chez des patients atteints de TDM ne répondant pas à un traitement antidépresseur adéquat. L'analyse combinée des résultats des deux études a montré que les patients recevant 15 mg/jour de LMF en association présentaient des taux de réponse significativement supérieurs à ceux recevant un ISRS associé à un placebo (32,3 % vs 14,6 % ; p = 0,04). Une extension en ouvert de 12 mois de ces essais randomisés contrôlés (N = 68) a révélé que 38 % des patients recevant 15 mg/jour de LMF en association ont obtenu une rémission complète et qu'aucune récidive de TDM n'a été observée chez les patients ayant obtenu une rémission complète (67).

L'efficacité du LMF a été démontrée dans des études en vie réelle, avec un taux de réponse au traitement de 67,9 % (51). Une analyse rétrospective comparant des patients sous monothérapie par ISRS ou IRSN à ceux traités par une association d'un antidépresseur ISRS/IRSN et de L-méthylfolate (7,5 mg ou 15 mg) a révélé que le traitement adjuvant par L-méthylfolate chez les patients atteints de trouble dépressif majeur était plus efficace, entraînait une amélioration des symptômes et réduisait le nombre d'arrêts de traitement (51, 68).

Lam et al. ont réalisé une méta-analyse sur l'utilisation des suppléments de folate dans le traitement de diverses maladies psychiatriques. (45) Ces auteurs ont identifié 23 études sur le folate, dont 9 Cette étude a examiné l'efficacité des suppléments d'acide folique dans les troubles dépressifs majeurs. Elle a montré que la prise orale d'acide folique ou de 5-méthylfolate était associée à une amélioration des résultats cliniques, notamment dans les troubles dépressifs majeurs, y compris la dépression post-partum et la dépression post-ménopausique.

Altaf et al. ont réalisé une méta-analyse comparant un traitement adjuvant par acide folique (L-méthylfolate ou acide folique) à une monothérapie par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN). (69) Dans cette méta-analyse, qui incluait 6 études, le traitement adjuvant par L-méthylfolate ou acide folique a significativement amélioré les scores des échelles de dépression, la réponse des patients et les taux de rémission. De plus, les patients sous traitement adjuvant par acide folique ont présenté une augmentation de 39 % du taux de rémission par rapport aux patients sous ISRS/IRSN seul.

Ces données fournissent des preuves convaincantes que le L-méthyl folate (LMF) à une dose de 7,5 à 15 mg par jour devrait être considéré comme une intervention de première intention chez les patients souffrant de dépression et de trouble bipolaire. Une évaluation génétique visant à détecter la présence des mutations C677T et A1298C du gène MTHFR est recommandée, car cela peut fournir des preuves supplémentaires pour un traitement par LMF.

#### Vitamine D3

Il est probable que la quasi-totalité des patients souffrant de dépression présentent une carence en vitamine D. Par conséquent, sauf contre-indication, tous les patients dépressifs devraient être traités par vitamine D3. La posologie doit être adaptée en fonction du taux sanguin de vitamine D3, mais une dose d'au moins 10 000 UI/jour est recommandée, car il s'agit de la dose maximale pouvant être utilisée en toute sécurité sans surveillance étroite.

Lorsqu'on prend plus de 8 000 UI de vitamine D3 par jour, il est préférable d'inclure à la fois de la vitamine K2 (ménaquinone [MK4/MK7] 100 mcg/jour ou 800 mcg/semaine) et du magnésium (250-500 mg/jour).

La vitamine D est synthétisée dans la peau humaine après la photoisomérisation du 7-déhydrocholestérol en prévitamine D3 sous l'influence des rayons UV-B (longueur d'onde : 280-315 nm) (70). Les principaux facteurs influençant ce processus sont soit environnementaux (latitude, saison, heure de la journée, ozone et nébulosité, réflectivité de la surface), soit individuels (type de peau, âge, vêtements, utilisation de crème solaire, génétique) (71). À partir de la peau, la vitamine D3 (cholécalciférol) rejoint la circulation sanguine générale, puis est métabolisée dans le foie en 25-hydroxyvitamine D3 [25(OH)D3] (calcifédiol). Le 25(OH)D3 est un métabolite précurseur immédiat de la forme active de la vitamine D3, le 1,25-dihydroxyvitamine D3 [1,25(OH)2D3] (calcitriol), qui est le produit de la CYP27B1-hydroxylase mitochondriale localisée principalement, mais pas exclusivement, dans les cellules épithéliales tubulaires proximales du rein. (71, 72)

La vitamine D est une hormone neurostéroïde unique qui pourrait jouer un rôle important dans le développement de la dépression. Ses récepteurs sont présents sur les neurones et les cellules gliales de nombreuses régions cérébrales, notamment le cortex cingulaire et l'hippocampe, impliqués dans la physiopathologie de la dépression (73, 74). La vitamine D intervient dans de nombreux processus cérébraux, tels que la neuroimmunomodulation, la régulation des facteurs neurotrophiques, la neuroprotection, la neuroplasticité et le développement cérébral (75), ce qui rend biologiquement plausible son association avec la dépression et suggère qu'une supplémentation en vitamine D pourrait jouer un rôle important dans son traitement.

En effet, les bienfaits de la vitamine D dépassent ses effets sur le métabolisme phosphocalcique, notamment ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, pro-neurogéniques et neuromodulatrices, qui contribuent à ses effets antidépresseurs et anxiolytiques. (76) La plausibilité biologique de l'association entre la vitamine D et la dépression a été renforcée par l'identification de récepteurs de la vitamine D dans des régions cérébrales impliquées dans la dépression (73, 74), la détection d'éléments de réponse à la vitamine D dans les régions promotrices des gènes de la sérotonine,

(77) et démonstration des interactions entre les récepteurs de la vitamine D et les glucocorticoïdes récepteurs dans l'hippocampe. (78)

Une carence en vitamine D est fortement associée au risque de dépression. Dans une méta-analyse qui L'étude comprenait une étude cas-témoins, dix études transversales et trois études de cohorte, totalisant 31 424 participants. Des taux plus faibles de vitamine D (25(OH)D ou 25(OH)D3) ont été observés chez les participants. Les personnes souffrant de dépression présentaient un risque accru par rapport aux témoins ( $SMD = 0,60$ , IC à 95 % : 0,23–0,97), et un risque accru de dépression a été observé pour les catégories de vitamine D les plus basses par rapport aux plus élevées dans les études transversales ( $OR = 1,31$ , IC à 95 % : 1,0–1,71). (73)

Dans une analyse portant sur 11 471 participants inscrits à l'Enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHNES), ceux présentant une carence en 25(OH)D3 avaient 54 % plus de risques de déclarer des symptômes dépressifs ( $OR = 1,54$  ; IC à 95 % : 1,14-2,07) (79). Dans une méta-analyse regroupant 13 études indépendantes portant sur 10 317 patientes enceintes, une carence en vitamine D était associée à un risque accru de dépression post-partum ( $OR 0,49$  ; IC à 95 % : 0,35-0,63) (80). Dans cette étude, L'analyse dose-réponse a indiqué que le rapport de cotes global le plus faible était observé pour des concentrations sanguines de 25(OH)D de 90 à 110 nmol/l. De même, la méta-analyse d'Aghajafari et al. a démontré une forte association entre le statut en vitamine D et la dépression anténatale et postnatale. (81) Les taux de vitamine D sont associés à la prévalence de la dépression chez les femmes en périénopause. (82)

Głabska et al. ont évalué l'association entre le statut en vitamine D et la santé mentale chez les enfants. (83) Cette méta-analyse a confirmé l'influence positive potentielle de la vitamine D sur la santé mentale des enfants, notamment sur l'humeur, la qualité de vie, le bien-être, les troubles anxieux et les habitudes de sommeil.

Plusieurs essais contrôlés randomisés ont étudié l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur la dépression. Alavi et al. ont randomisé des patients âgés (plus de 60 ans) souffrant de dépression en deux groupes : un groupe recevant une forte dose de vitamine D (50 000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 8 semaines) et un groupe placebo. (84) Ces auteurs ont démontré une réduction significative des scores de dépression dans le groupe traité. Au moins cinq méta-analyses ont été publiées sur le rôle de la supplémentation en vitamine D dans la dépression. (85-89) Une méta-analyse en parapluie incluant 10 essais contrôlés randomisés a démontré une réduction significative des symptômes dépressifs chez les participants prenant des suppléments de vitamine D par rapport à ceux sous placebo ( $SMD = -0,40$  ; IC à 95 % : -0,60 à -0,21 ;  $p < 0,01$ ). (87) Une étude récente a démontré que les suppléments de vitamine D étaient significativement plus efficaces que le placebo pour réduire la dépression ( $SMD = -0,49$  ; IC à 95 % : -0,75 à -0,23). (90) Dans cette étude, les patients présentant une dépression plus sévère ont eu tendance à mieux répondre au traitement que ceux présentant une dépression moins sévère.

Quatre méta-analyses d'études de cohortes ont révélé que les participants ayant des taux plus faibles de vitamine D sérique avaient plus de chances de souffrir de dépression que ceux ayant des taux plus élevés de vitamine D sérique (OR 1,60 ; IC à 95 % : 1,08, 2,36, p < 0,01).

Les résultats de ces méta-analyses apportent des preuves convaincantes que, sauf contre-indication, tous les patients souffrant de dépression devraient être traités par la vitamine D3. Il est important de noter que la dose de vitamine D3 utilisée dans les essais contrôlés randomisés était relativement faible, comprise entre 3 000 et 6 000 UI par jour. Une dose d'au moins 10 000 UI/jour est recommandée ; il s'agit de la dose maximale pouvant être utilisée en toute sécurité sans surveillance étroite. Il est préférable d'associer la vitamine K2 (ménaquinone [MK4/MK7] 100 µg/jour ou 800 µg/semaine) et le magnésium (250 à 500 mg/jour) à la prise de doses de vitamine D supérieures à 8 000 UI/jour. (91, 92)

Une dose de charge élevée de vitamine D est suggérée (100 000 UI) suivie d'un titrage de la dose en fonction des taux sanguins de vitamine D, visant un taux de 25-OH D3 > 50 ng/ml (cible 55-90 ng/ml).

Les patients atteints de dépression sévère ou résistante peuvent présenter une résistance à la vitamine D ; chez ces patients, il peut être préférable de viser un taux de 100 ng/ml. Une intoxication à la vitamine D est observée lorsque les taux sériques de 25-OH D3 sont supérieurs à 150 ng/ml (374 nmol/l). (71, 93)

L'hypercalcémie ne survient généralement que lorsque le taux de vitamine D dépasse 250 ng/ml (93). Chez les patients souffrant de dépression résistante, nous recommandons une dose quotidienne de 20 000 à 30 000 UI jusqu'à l'obtention d'un dosage de vitamine D. Si ce dosage est impossible, nous suggérons une dose de charge de 100 000 UI, suivie d'une dose quotidienne de 10 000 UI.

Des doses de 10 000 UI de vitamine D3 par jour pendant une durée allant jusqu'à 5 mois ont été jugées sûres et non toxiques (71, 94). Il convient de noter que des doses de vitamine D comprises entre 50 000 et 80 000 UI/jour ont également été jugées sûres (95-97).

Nous recommandons la vitamine D3 plutôt que la vitamine D2, car cette dernière est environ 30 % aussi efficace que la vitamine D3 pour maintenir les taux sériques de 25-OH D3. (98) De plus, la vitamine D3 devrait être administrée quotidiennement plutôt que par fortes doses intermittentes.

Les patients sous coumadine doivent être étroitement surveillés et consulter leur médecin traitant avant de prendre de la vitamine K2. De plus, chez les patients souffrant de dépression résistante, nous suggérons de mesurer les taux de PTH (parathyroïde) et de calcium et d'ajuster la dose de vitamine D en fonction des taux de PTH comme suit (Protocole de Coimbra) : (99, 100)

- i) si le taux de PTH est inférieur à la limite inférieure de l'intervalle de référence, réduire la dose de Vitamine D
- ii) Si le taux de PTH se situe à la limite inférieure de l'intervalle de référence (ou à proximité), maintenir la dose
- iii) Si le taux de PTH se situe dans l'intervalle de référence mais n'est pas proche de la limite inférieure de cet intervalle, augmenter la dose de vitamine D.

## orotate de lithium

Les données épidémiologiques et cellulaires, de plus en plus nombreuses, suggèrent que le lithium est un oligo-élément essentiel au bon fonctionnement du cerveau. (101) On trouve de fortes concentrations de lithium dans la croûte terrestre, l'eau potable étant la principale source d'apport. (102)

Bien que le lithium ne soit pas traditionnellement considéré comme un oligo-élément essentiel, une dose quotidienne d'environ 1 mg est suggérée pour prévenir une carence en lithium (102, 103). Le lithium semble avoir un effet neuroprotecteur, tandis qu'un apport insuffisant (en particulier chez les personnes vulnérables) peut prédisposer à diverses affections psychiatriques et neurodégénératives, voire les perpétuer (104). En raison de sa répartition inégale dans la croûte terrestre, sa consommation estimée varie considérablement selon les populations des différentes régions du monde (102). De nombreuses études montrent que les personnes vivant dans des zones où les sols ou l'eau sont relativement riches en lithium présentent des taux de maladies mentales (et de suicide) plus faibles que celles vivant dans des zones où ces ressources sont relativement pauvres en lithium (104-109). Par ailleurs, une récente étude danoise de grande envergure, menée auprès d'une population, a conclu qu'une exposition prolongée à des niveaux élevés de lithium dans l'eau potable pourrait être associée à une incidence plus faible de démence (110). Il convient de noter que la consommation d'eau filtrée et d'eau en bouteille peut réduire l'apport en lithium.

Le lithium pénètre à l'intérieur de la cellule principalement par diffusion simple à travers les canaux sodiques voltage-dépendants, selon le gradient de concentration (102). Son mécanisme d'action biochimique semble multifactoriel et interdépendant de la fonction de diverses enzymes, hormones et vitamines (102, 103). Le lithium module l'activité du glutamate, de la dopamine, de la sérotonine, de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), de l'acétylcholine et de la glycine (102). Il inhibe l'activité de la glycogène synthase kinase 3 (GSK3), impliquée dans la prolifération cellulaire, le métabolisme, l'inflammation et l'apoptose. De plus, le lithium augmente l'expression de facteurs protecteurs, tels que le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et son récepteur. En modulant l'expression des gènes de l'horloge biologique, il peut resynchroniser les rythmes circadiens. Il a également été démontré que le traitement par le lithium augmente la densité de la substance grise et le volume de l'amygdale et de l'hippocampe.

Il est également établi que le lithium stimule la production de cellules souches neurales et exerce des effets protecteurs contre le stress oxydatif et ses conséquences. (102, 111)

Le carbonate de lithium est utilisé depuis des décennies pour le traitement de la dépression bipolaire. Son index thérapeutique est très étroit et ses nombreux effets secondaires en ont limité l'usage (112). L'orotate de lithium (OL), en revanche, possède un index thérapeutique très large et est associé à une toxicité minimale, même à fortes doses. Grâce à ses différences pharmacocinétiques, l'OL est plus puissant et présente moins d'effets indésirables que le carbonate de lithium (113, 114). L'acide orotique est un transporteur minéral capable de transporter facilement des ions inorganiques, tels que le lithium, le magnésium ou le calcium.

À travers les membranes biologiques (113, 114), contrairement au carbonate de lithium, l'huile de lin (HL) n'a aucun effet sur la consommation d'eau ni sur les fonctions rénale et thyroïdienne (113, 114). Chez la souris, des doses d'HL allant jusqu'à 400 mg/kg n'ont induit aucune toxicité ni dysfonctionnement des organes cibles (115). L'HL est utilisée dans le monde entier depuis plus de 30 ans, principalement par des praticiens non médicaux (104). Elle est disponible auprès de nombreux fournisseurs et ne nécessite pas d'ordonnance. De plus, étant considérée comme un complément minéral, elle n'est pas soumise à l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) (104).

Les bénéfices rapportés de la prise de lithium oxygéné (LO) incluent une sensation de calme accrue, une diminution de la fréquence et de l'intensité des symptômes dépressifs, hypomaniaques ou mixtes, une réduction de l'impulsivité, une diminution de la fréquence et de l'intensité des pensées suicidaires et des pulsions agressives, ainsi qu'une réduction du stress. (104) Ces bénéfices sont similaires à ceux connus du carbonate de lithium, bien que de façon atténuée. Le lithium oxygéné s'est avéré efficace, sûr et bien toléré. (104, 116) Dans un modèle expérimental, il a été démontré que des microdoses de lithium réduisent la sénescence cellulaire des astrocytes humains. Le lithium est un puissant inhibiteur des enzymes glycogène synthase-kinase 3- $\alpha$  et  $\beta$ , qui pourraient jouer un rôle important dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Il a été démontré que des microdoses de lithium (300 µg de LO) stabilisent les troubles cognitifs chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. (117) Une exposition prolongée à de faibles doses de lithium semble exercer des effets anti-âge et diminue significativement la mortalité chez des espèces évolutivement distinctes. (118)

Il n'existe pas de recommandations établies concernant la dose quotidienne de lithium. Cependant, la dose standard prescrite par les praticiens de médecines alternatives est équivalente à 5 mg de lithium élémentaire (104). Cela ne représente que 10 % de la dose de lithium élémentaire contenue dans un comprimé de 250 mg de carbonate de lithium, qui contient environ 50 mg de lithium élémentaire. La dose standard de carbonate de lithium est de 600 à 1 200 mg par jour, soit 113 à 226 mg de lithium élémentaire.

(112) La dose de LO (lithium élémentaire) peut être augmentée à 10-15 mg par jour. Compte tenu de sa longue demi-vie, une administration quotidienne unique est recommandée. (113, 114)

#### Ashwagandha

Bien qu'il s'agisse de troubles distincts, les symptômes de la dépression et de l'anxiété se chevauchent fréquemment, ce qui rend leur diagnostic et leur traitement adéquats difficiles. Les adaptogènes sont des plantes qui contribuent à lutter contre le stress et l'anxiété. Ces plantes normalisent les processus physiologiques et aident l'organisme à s'adapter au stress.

En médecine ayurvédique (médecine traditionnelle originaire de l'Inde), l'ashwagandha, également connue sous le nom de Le Withania somnifera s'est révélé être un adaptogène sûr et efficace. C'est un arbuste à feuilles persistantes, droit et ramifié, originaire de l'ouest de l'Inde et des régions méditerranéennes.

L'ashwagandha est utilisée depuis des siècles pour traiter de nombreuses maladies chroniques telles que l'hypertension artérielle, l'arthrite, le diabète, la maladie d'Alzheimer et la dépression. Comme beaucoup de plantes médicinales, l'ashwagandha possède des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, anticancéreuses et antidiabétiques. (119)

Nous recommandons une dose de 300 à 600 mg deux fois par jour.

Les racines de la plante sont considérées comme la partie la plus importante de la plante entière, car elles sont riches en molécules bioactives, notamment en withanolides, qui sont responsables de leurs propriétés médicinales. (120)

De nombreux withanolides ont été isolés des racines et des feuilles, ce qui contribue aux propriétés médicinales de cette plante ; 12 alcaloïdes, 35 withanolides et plusieurs sitoindosides ont été isolés des racines et des feuilles de la plante. (119, 120)

L'ashwagandha est souvent comparée au ginseng en raison de sa capacité à réduire le stress, à améliorer les fonctions cognitives (comme la mémoire) et à renforcer le système immunitaire. Elle exerce des effets immunomodulateurs qui contribuent à équilibrer les réponses humorales et cellulaires du système immunitaire adaptatif. Il a été démontré que l'ashwagandha joue un rôle important dans les maladies immunologiques en modulant plusieurs cytokines, en augmentant la prolifération des lymphocytes T et en stimulant la fonction des macrophages.

Des essais contrôlés randomisés ont démontré un bénéfice significatif en termes de réduction du stress, d'amélioration des fonctions cognitives et de l'humeur (réduction de la dépression) et de la qualité du sommeil.

(121-123) Dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo, des participants souffrant de stress chronique ont été randomisés pour recevoir soit un extrait d'ashwagandha (300 mg deux fois par jour), soit un placebo pendant 60 jours.

(124) Au bout de 60 jours, les participants du groupe de traitement actif ont présenté une réduction de 44 % ( $p < 0,001$ ) des scores de stress et une réduction de 28 % ( $p < 0,001$ ) des niveaux de cortisol.

De même, Remenapp et al. ont rapporté qu'une supplémentation d'ashwagandha pendant un mois avait un effet positif sur les niveaux de cortisol, les capacités cognitives et le stress, l'anxiété, la dépression et les envies alimentaires auto-déclarées des participants, sans effets indésirables graves. (125) Un essai randomisé contrôlé par placebo a démontré que l'ashwagandha améliorait les fonctions cognitives (mémoire de travail auditivo-verbale et cognition sociale) chez les patients atteints de trouble bipolaire. (126)

Une méta-analyse de 12 essais contrôlés randomisés a démontré que la supplémentation en ashwagandha réduisait significativement l'anxiété ( $p = 0,005$ ) et le niveau de stress ( $p = 0,005$ ) par rapport au placebo. (127) Dans cette étude, L'analyse non linéaire de la relation dose-réponse a indiqué un effet favorable de la supplémentation en Ashwagandha sur l'anxiété jusqu'à 1 200 mg/jour et sur le stress à une dose de 300 à 600 mg/jour.

Un sommeil de qualité est essentiel au développement neuronal, à l'apprentissage, à la mémoire et à la régulation cardiovasculaire et métabolique. Un sommeil suffisant est nécessaire pour permettre la récupération après les activités diurnes et assurer un fonctionnement optimal pendant les périodes d'éveil suivantes. (128) Selon les recommandations de la National Sleep Foundation, la durée de sommeil recommandée pour une personne en bonne santé est de sept à neuf heures pour les jeunes adultes et de sept à huit heures pour les adultes plus âgés. (129) Outre une durée adéquate, un sommeil de qualité se caractérise par une bonne qualité. La National Sleep Foundation préconise les indicateurs de qualité du sommeil suivants : 1) une latence d'endormissement de 15 minutes ou moins, 2) un ou pas d'éveil de plus de cinq minutes par nuit, 3) un temps d'éveil après l'endormissement de 20 minutes ou moins, et 4) une efficacité du sommeil de 85 % ou plus. (130) L'insomnie se définit par des difficultés d'endormissement, des difficultés à maintenir le sommeil ou des réveils précoces.

Les réveils matinaux sont associés à un ou plusieurs symptômes diurnes tels que la fatigue, des troubles cognitifs ou des troubles de l'humeur (dépression). (131) Une revue systématique a démontré qu'une courte durée de sommeil, définie comme moins de six heures de sommeil par 24 heures, est associée à une augmentation significative de la mortalité. (132)

Une méta-analyse de 5 essais contrôlés randomisés a démontré que la supplémentation en ashwagandha améliorait significativement le sommeil, en particulier chez les adultes souffrant d'insomnie ; la posologie était supérieure à 600 mg/jour et la durée du traitement supérieure à 8 semaines. (131) L'ashwagandha a montré amélioration du sommeil par rapport au placebo pour l'échelle de qualité du sommeil, la latence d'endormissement, Durée totale de sommeil, temps d'éveil après l'endormissement et efficacité du sommeil.

#### Acides gras oméga 3

On pense que la modification des acides gras polyinsaturés oméga-6/oméga-3 (AGPI) dans l'alimentation des sociétés occidentales au cours des 150 dernières années a favorisé la pathogenèse de de nombreuses maladies inflammatoires, notamment les troubles dépressifs. (10)

Les AGPI peuvent être classés en différents groupes selon leur structure chimique, notamment les acides gras oméga-3 (AG oméga-3) et les acides gras oméga-6 (AG oméga-6). Les AG oméga-3 désignent un groupe d'AGPI dont la première double liaison se situe à trois atomes de carbone de l'atome de carbone terminal (oméga) de la molécule ; les AG oméga-6 constituent une famille d'AGPI qui ont en commun une double liaison carbone-carbone finale en position n-6. (10)

L'acide alpha-linolénique (ALA, AGPI à 18 carbones d'origine végétale), l'acide eicosapentaénoïque (EPA, AGPI à 20 carbones d'origine marine) et l'acide docosahexaénoïque (DHA, AGPI à 22 carbones d'origine marine) sont les acides gras oméga-3 les plus courants. (133) Les acides gras oméga-6 se trouvent dans les huiles végétales transformées, notamment les huiles de tournesol, de carthame, de soja, de sésame et de maïs, ainsi que dans la viande, la volaille et les œufs.

En raison des changements de mode de vie survenus au cours des 150 dernières années, le rapport oméga-6/oméga-3 dans l'alimentation des sociétés occidentales est passé de 1:1 à environ 15,1 (10, 134). Ce profil de consommation d'acides gras est considéré comme un facteur favorisant la pathogenèse de nombreuses maladies inflammatoires, notamment les maladies cardiovasculaires, le cancer et les maladies auto-immunes, tandis que des taux élevés d'acides gras polyinsaturés oméga-3 et un faible rapport oméga-6/oméga-3 pourraient avoir des effets protecteurs (135).

Les acides gras polyinsaturés oméga-6 sont convertis en acide arachidonique, puis métabolisés en eicosanoïdes oméga-6, qui possèdent une activité pro-inflammatoire. Par ailleurs, les acides gras oméga-3 augmentent la concentration d'EPA dans la membrane cellulaire. Ce dernier entre en compétition avec l'AA pour sa conversion enzymatique. Les métabolites, notamment les eicosanoïdes dérivés des oméga-3, sont moins actifs et peuvent partiellement s'opposer ou antagoniser les actions pro-inflammatoires des eicosanoïdes oméga-6.

Parmi les propriétés biologiques des acides gras oméga-3, leurs effets anti-inflammatoires et leur rôle dans les modifications structurelles du cerveau pourraient expliquer leur efficacité dans la prévention et le traitement de la dépression. (10) Les modifications membranaires induites par la consommation d'acides gras oméga-3 pourraient affecter différents systèmes de neurotransmetteurs, altérant ainsi la régulation de la neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique. (10)

La dépression est associée à un taux élevé de cortisol sanguin dû à l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), une voie endocrinienne impliquant l'hypothalamus, l'hypophyse antérieure et les glandes surrénales, principalement liée à une hypersécrétion de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH). L'EPA pourrait réguler le dysfonctionnement de l'axe HHS associé à la dépression en réduisant l'expression du facteur de libération de la corticotropine et la sécrétion de corticostérone. (10)

Plusieurs études épidémiologiques ont rapporté une corrélation inverse significative entre la consommation de poissons gras et la dépression ou les troubles bipolaires (136-138). Des études prospectives suggèrent que les acides gras oméga-3 pourraient jouer un rôle en tant que traitement adjuvant chez les patients souffrant de dépression. Une méta-analyse publiée en 2015, portant sur 19 essais, a démontré un bénéfice clinique significatif des acides gras oméga-3 par rapport au placebo (0,38 écart-type ; IC à 95 % : 0,18-0,59) (139). L'utilisation prédominante d'EPA, plutôt que de DHA, dans la préparation a influencé l'efficacité clinique finale. De plus, l'utilisation d'acides gras polyinsaturés oméga-3 en association avec un autre traitement, plutôt qu'en monothérapie, a démontré une efficacité clinique significative.

Une méta-analyse Cochrane plus récente, publiée en 2021, a évalué 35 études. Parmi celles-ci, 34 (portant sur un total de 1 924 participants) ont examiné l'impact d'une supplémentation en acides gras oméga-3 par rapport à un placebo, tandis qu'une étude portant sur 60 participants a examiné l'impact d'une supplémentation en acides gras oméga-3 par rapport à un traitement antidépresseur et à la combinaison des deux interventions. (140) Dans la comparaison avec le placebo, la supplémentation en acides gras oméga-3 a entraîné un léger bénéfice sur les symptômes dépressifs.

par rapport au placebo. En raison de l'hétérogénéité entre les études, l'intervalle de confiance comprenait Il existe à la fois un effet cliniquement significatif et un effet négligeable. L'étude comparant les acides gras oméga à un traitement antidépresseur n'a révélé aucune différence entre les groupes de traitement concernant la symptomatologie dépressive ; cependant, la combinaison s'est avérée supérieure à chaque intervention prise isolément. (141) Dans un rapport complémentaire, les auteurs de cette dernière étude ont démontré que le cortisol plasmatique diminuait significativement après 8 semaines d'intervention. (142)

Une méta-analyse des acides gras oméga-3 chez les patients âgés déprimés a démontré un bénéfice uniquement chez ceux présentant une dépression légère à modérée. Une étude menée chez des adolescents atteints de trouble dépressif majeur a démontré que la monothérapie par acides gras oméga-3 n'était pas plus efficace qu'un placebo. (143) L'efficacité du traitement de la dépression par supplémentation en acides gras oméga-3 est influencée par la proportion et le dosage d'EPA ou de DHA. Une méta-analyse réalisée par Liao et al. a montré un effet globalement bénéfique des acides gras oméga-3 sur les symptômes dépressifs ( $SMD = -0,28$ ,  $p = 0,004$ ). (144) Cependant, ce bénéfice semblait limité à la consommation d'EPA. Comparées au placebo, les formulations à base d'EPA pur et à forte teneur en EPA ( $\geq 60\%$  d'EPA) ont démontré des bénéfices cliniques, contrairement aux formulations à base de DHA pur et à forte teneur en DHA. Ce résultat est cohérent. Ces résultats concordent avec ceux d'une étude de Song et al., qui a établi que le rapport EPA/DHA le plus efficace contre la dépression était de 2:1 ou 3:1 (145). L'étude de Liao et al. suggère quant à elle que la dose optimale d'EPA pour le traitement de la dépression se situait entre 720 mg/jour et 1 000 mg/jour (144).

Les données actuelles confirment que les acides gras oméga-3 avec EPA  $\geq 60\%$  à une dose d'environ 1 000 mg/jour (d'EPA et de DHA actifs) auraient des effets bénéfiques sur la dépression et devraient être envisagés comme traitement d'appoint chez les patients atteints de trouble dépressif majeur.

## Magnésium

Le magnésium (Mg) est le deuxième minéral intracellulaire le plus abondant et intervient comme cofacteur dans plus de 300 réactions enzymatiques. Il est donc indispensable au fonctionnement biochimique de nombreuses voies métaboliques. Le magnésium participe à toutes les réactions impliquant la formation et l'utilisation de l'adénosine triphosphate (ATP) dans le métabolisme énergétique. (146)

Il est suggéré d'utiliser du thréonate de magnésium ou du taurate de magnésium à une dose initiale de 100 à 200 mg par jour, en augmentant la dose selon la tolérance jusqu'à 300 mg (femmes) à 400 mg (hommes) par jour.

Lorsque les neurones ne peuvent produire suffisamment d'ATP pour assurer le bon fonctionnement de leurs pompes ioniques, leurs membranes se dépolarisent et une fuite excessive de Ca<sup>2+</sup> s'infiltre dans les cellules, déclenchant la libération synaptique de glutamate. Cette libération accrue dépolarise davantage les neurones, augmentant encore la concentration intracellulaire de Ca<sup>2+</sup>, ce qui provoque la libération d'encore plus de glutamate. Ce processus se répète indéfiniment, entraînant un dysfonctionnement neuronal et une dépression. (146)

Le magnésium joue un rôle clé dans la régulation de l'excitabilité des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans le cerveau. Le Mg est un antagoniste naturel des récepteurs NMDA et exerce ses effets à des concentrations physiologiquement présentes dans l'espace extrasynaptique. (147)

Une carence en magnésium entraîne une ouverture préférentielle des canaux calciques couplés aux récepteurs NMDA, provoquant des lésions neuronales et des dysfonctionnements neurologiques pouvant se manifester chez l'humain par une dépression majeure (146, 148). La kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, pourrait expliquer en partie son effet antidépresseur et son efficacité clinique synergique avec une supplémentation en magnésium (148, 149). De plus, il a été démontré qu'une carence en magnésium augmente les médiateurs inflammatoires, induisant une neuroinflammation qui agraverait la progression des troubles cognitifs et de la démence (150, 151). Le magnésium renforce les synapses, comme en témoigne l'augmentation du sommeil à ondes lentes chez l'humain (148). Les patients souffrant de dépression résistante au traitement présentent des taux de magnésium dans le système nerveux central inférieurs à ceux des sujets témoins sains (148).

La déplétion expérimentale en magnésium induit des comportements de type dépressif et anxieux chez les modèles animaux. (148)

Les concentrations intracellulaires de Mg sont environ quatre fois supérieures aux concentrations extracellulaires et sont régulées par plusieurs systèmes, notamment des pompes ioniques et des sites de liaison intracellulaires. (152) La barrière hémato-encéphalique et les plexus choroïdes régulent le Mg dans le LCR et le cerveau contre les variations aiguës de concentration de Mg ; cependant, lors de périodes prolongées de carence en Mg, les niveaux cérébraux de Mg diminuent. (153) Une concentration insuffisante de magnésium dans le système nerveux central présente un seuil critique en dessous duquel un dysfonctionnement neurologique survient. (146)

Un apport plus élevé en magnésium a été associé à une diminution des symptômes dépressifs (154). Bien que la concentration sérique de magnésium (plutôt que le magnésium érythrocytaire) soit un indicateur peu fiable des réserves totales de magnésium, une revue systématique réalisée par Yeo et al. a rapporté une association entre une diminution des taux de magnésium et la dépression (différence moyenne pondérée : -0,088 ; IC à 95 % : -0,164 à -0,012) (155). Tarlton et al. ont effectué une analyse transversale des dossiers médicaux de 3 604 adultes (âge moyen : 62 ans ; 42 % d'hommes).

Ces cas ont été observés dans des cliniques de soins primaires entre 2015 et 2018. (156) À l'aide d'analyses univariées et multivariées, ces auteurs ont rapporté une forte corrélation entre le magnésium sérique et la dépression. Le taux de magnésium dans le liquide céphalo-rachidien est faible chez les patients souffrant de dépression suicidaire résistante au traitement et chez ceux ayant fait une tentative de suicide. (146, 157)

Une étude basée sur les données de l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES) entre 2011 et 2014, qui comprenait 2 508 participants âgés de 60 ans et plus, a révélé que l'apport total en magnésium était associé de manière indépendante à des scores cognitifs globaux significativement plus élevés.

(158) De même, Sun et al. ont rapporté que l'apport alimentaire en magnésium était inversement associé au risque de dépression de manière linéaire. (159)

Wang et al. ont réalisé une méta-analyse évaluant le rôle des antioxydants dans le traitement de la dépression (160). Huit études ont évalué le rôle du magnésium dans ce traitement. Dans cette étude, le traitement par magnésium s'est avéré très efficace ( $SMD = 0,16$ ,  $p = 0,03$ ). Tarlton et al. ont mené un essai ouvert, randomisé et croisé auprès de 126 adultes (âge moyen : 52 ans ; 38 % d'hommes) présentant des symptômes dépressifs légers à modérés (161). Dans cette étude, le groupe actif a reçu 248 mg de magnésium élémentaire par jour pendant 6 semaines. La consommation de chlorure de magnésium pendant 6 semaines a entraîné une amélioration nette cliniquement significative des scores de dépression et du score de l'échelle GAD-7 ( $p < 0,001$ ). Afsharfar et al. ont démontré que la prise quotidienne de 500 mg d'oxyde de magnésium pendant au moins 8 semaines améliorait le score au test de Beck et la magnésémie chez les patients déprimés, mais n'avait pas d'effet significatif sur les taux de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) entre les deux groupes. (162) Saba a réalisé un essai contrôlé randomisé évaluant le risque de dépression chez les patients subissant une chirurgie cardiaque. (163) Les patients du groupe d'intervention ont reçu deux comprimés de 250 mg d'oxyde de magnésium pendant cinq jours. À la fin de l'étude, le niveau moyen d'anxiété et de dépression était significativement plus faible dans le groupe d'intervention que dans le groupe témoin ( $p = 0,007$ ). Barragán-Rodríguez et al. ont randomisé 23 patients âgés présentant une dépression nouvellement diagnostiquée, associée à un diabète de type 2 et à une hypomagnésémie (magnésémie  $< 1,8$  mg/dL), pour un traitement par chlorure de magnésium (450 mg/jour de magnésium élémentaire) ou par imipramine (50 mg/jour). (164) Dans cette étude, les deux traitements se sont avérés d'une efficacité comparable pour améliorer les scores de dépression. Mehdi et al. ont randomisé des patients atteints de dépression résistante au traitement dans un essai croisé en double aveugle pour recevoir une perfusion de 4 g de sulfate de magnésium dans du dextrose à 5 % ou une perfusion placebo de dextrose à 5 %, avec une période de sevrage de 5 jours entre les 8 jours d'intervention. (165) Dans cette étude, à mesure que le magnésium sérique augmentait entre le début de l'étude et le 7e jour, le score de dépression diminuait significativement jusqu'au 7e jour ( $p = 0,02$ ).

Ryszewska-Pokrasniewicz et al. ont mené une étude randomisée contrôlée par placebo comparant la fluoxétine associée au magnésium à la fluoxétine associée à un placebo chez des patients souffrant de dépression réfractaire. (166) Le groupe magnésium a reçu une faible dose de magnésium (120 mg/jour sous forme d'aspartate de magnésium). Les auteurs n'ont observé aucune différence significative entre les groupes, ni au niveau des scores de l'échelle de dépression de Hamilton, ni au niveau des taux de magnésium sérique, à aucun stade du traitement. Cette étude souligne l'importance d'une dose de magnésium suffisante pour augmenter le taux de magnésium sérique et érythrocytaire.

L'hypomagnésémie pourrait donc jouer un rôle dans la dépression, la supplémentation en magnésium ayant un intérêt thérapeutique. Il existe cependant au moins 11 types différents de magnésium disponibles en complément alimentaire, avec une biodisponibilité variable. En général, les sels organiques de magnésium sont plus solubles et donc plus biodisponibles que les sels inorganiques (167). Le citrate de magnésium est une forme de magnésium couramment utilisée et souvent recommandée pour traiter la constipation ; toutefois, à fortes doses, il peut provoquer des diarrhées et son utilisation prolongée doit être évitée.

La plupart des composés de magnésium disponibles sur le marché ont une faible biodisponibilité et n'entraînent pas d'augmentation des niveaux de magnésium dans le cerveau car ils ne peuvent pas franchir la barrière hémato-encéphalique. (168, 169) McKee et al. ont démontré que l'hypermagnésémie induite par le sulfate de magnésium n'augmentait pas les concentrations de magnésium dans le LCR. (168) L'oxyde de magnésium et le citrate de magnésium, couramment prescrits par les médecins, ont une faible biodisponibilité (inférieure à 5 %). (170) Le malate, le taurate, le glycinate et le L-thréonate de magnésium présentent une bonne biodisponibilité et augmentent rapidement le taux de magnésium dans les globules rouges. Le taurate et le L-thréonate de magnésium augmentent significativement le taux de magnésium dans les cellules cérébrales ; c'est pourquoi ils sont utilisés dans le traitement de la dépression et de la maladie d'Alzheimer. (170, 171)

Dans des modèles expérimentaux, le L-thréonate de magnésium présente une biodisponibilité, une concentration intraneurale cérébrale et des bénéfices neurologiques supérieurs à ceux d'autres suppléments de magnésium (172-174). De plus, il a été démontré que le L-thréonate de magnésium, administré par voie orale chez le rat, augmente significativement la concentration de magnésium dans le liquide céphalo-rachidien, contrairement à d'autres composés de magnésium (172). Zhang et al. ont mené une étude en double aveugle contrôlée par placebo, évaluant les effets bénéfiques du L-thréonate de magnésium sur les fonctions cognitives de 109 adultes chinois en bonne santé, âgés de 18 à 65 ans (175). Dans cette étude, les sujets ayant reçu du L-thréonate de magnésium ont présenté des améliorations significatives par rapport au groupe témoin dans les cinq sous-catégories du « Test de mémoire clinique », ainsi que pour le score global du quotient de mémoire. Une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo, menée auprès de personnes âgées américaines, a démontré qu'une supplémentation en L-thréonate de magnésium améliorait significativement les scores cognitifs globaux par rapport au placebo ( $p = 0,003$ ) (176).

Il est suggéré d'administrer du threonate de magnésium ou du taurate de magnésium à une dose initiale de 100 à 200 mg par jour, en augmentant la dose selon la tolérance jusqu'à 300 mg (chez la femme) ou 400 mg par jour. L'objectif du traitement est d'obtenir un taux de magnésium érythrocytaire (RBC-Mag) dans la partie supérieure de la normale (entre 4,2 et 6,8 mg/dL, soit environ 6,0 ng/dL).

#### Zinc

Le zinc est un oligo-élément essentiel important pour de nombreux processus biochimiques et physiologiques. Lié à la croissance et au fonctionnement du cerveau, ainsi qu'au métabolisme cellulaire, le zinc est essentiel à plus de 300 enzymes pour leur activité. Antagoniste du récepteur glutamate/N-méthyl-D-aspartate (NMDA), il possède une activité antidépressive dans des modèles de dépression. À l'instar des antidépresseurs, le zinc induit l'expression du gène du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF). (177) Dans l'hippocampe et le cortex, les ions zinc régulent la transmission synaptique et agissent comme neurotransmetteurs. modulant de nombreux canaux ioniques ligand-dépendants et voltage-dépendants. (177) Une autre raison possible pour le

Les effets antidépresseurs du zinc pourraient être dus aux propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes de la supplémentation en zinc.

Les données empiriques confirment une association positive entre la carence en zinc et le risque de dépression, ainsi qu'une association inverse entre la supplémentation en zinc et les symptômes dépressifs. Une méta-analyse de 17 études observationnelles a révélé que les concentrations sanguines de zinc étaient inférieures d'environ 0,12 µg/mL chez les sujets déprimés par rapport aux sujets témoins. (178) Des taux élevés de cuivre et un rapport cuivre/zinc élevé ont été observés chez les femmes souffrant de dépression post-partum. (179)

Des études d'intervention menées chez l'homme et le rongeur, impliquant un apport alimentaire ou en supplément de zinc, ont été réalisées. Des études ont rapporté des effets antidépresseurs et une amélioration de l'humeur du zinc. Des essais contrôlés randomisés menés auprès de personnes souffrant de dépression ont démontré une diminution des symptômes dépressifs lors d'une supplémentation en zinc en complément d'un traitement antidépresseur, comparativement à un traitement par antidépresseurs seuls. Une méta-analyse portant sur quatre études évaluant la supplémentation en zinc en complément d'un traitement antidépresseur a démontré que le zinc réduisait significativement les scores de symptômes dépressifs chez les patients dépressifs. (180)

Les suppléments de zinc se présentent sous différentes formes, notamment le sulfate de zinc, le citrate de zinc, le gluconate de zinc et l'oxyde de zinc. Une dose quotidienne de 20 à 30 mg est recommandée. En raison d'une liaison compétitive avec le même transporteur intestinal, la prise prolongée de fortes doses de zinc (> 50 mg par jour) doit être évitée, car elle est associée à une carence en cuivre. (181)

#### Mélatonine et resynchronisation du rythme circadien

Chez tous les mammifères, la mélatonine circulante (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) provient principalement de la glande pinéale. Chez l'humain, le rythme circadien de la sécrétion de mélatonine pinéale est étroitement synchronisé avec les heures habituelles de sommeil, et le début quotidien de la sécrétion de mélatonine est bien corrélé au début de la plus forte augmentation de la somnolence nocturne. (182)

La mélatonine est essentielle à l'initiation et au maintien du sommeil. Chez tous les animaux diurnes et chez l'être humain, le début de la sécrétion de mélatonine coïncide avec l'augmentation de la propension au sommeil nocturne. (182) Les taux sériques de mélatonine sont significativement plus faibles (et le pic de mélatonine est retardé) chez les sujets âgés souffrant d'insomnie que chez les sujets témoins du même âge. (182-184)

La mélatonine est communément appelée « hormone de l'obscurité » car elle est produite en réponse à l'obscurité, telle que perçue par la rétine. (185) Sa synthèse est réduite par l'exposition à la lumière, la lumière artificielle diminuant la production de mélatonine chez l'individu. Le soir, la glande pinéale commence à produire de la mélatonine à mesure que la luminosité diminue. Le taux de mélatonine atteint son maximum (environ 80 pg/ml) au milieu du cycle de sommeil (entre 3 h et 4 h du matin) et diminue avec la lumière du jour (jusqu'à environ 20 mg/ml). Il convient de noter que la production de mélatonine diminue progressivement avec l'âge, à partir de la fin de la vingtaine jusqu'à la cinquantaine ; après 50 ans, la production de mélatonine par la glande pinéale est négligeable.

(185) En plus de réguler le rythme circadien, la mélatonine est une molécule pléiotrope connue pour être un puissant agent antioxydant et anti-inflammatoire.

Une production nocturne de mélatonine altérée, un rythme circadien anormal et des troubles du sommeil sont caractéristiques de la dépression (186, 187). Des études ont démontré une corrélation entre le décalage du rythme circadien et la gravité de la dépression : plus le décalage est important, plus les symptômes sont sévères (188, 189). L'insomnie matinale et l'amélioration des symptômes en fin de journée sont des symptômes fréquents de la dépression et témoignent d'une perturbation du rythme circadien (186, 189). L'amplitude du rythme nocturne de la mélatonine est souvent réduite dans la dépression majeure. Cependant, il convient de noter que la sécrétion de mélatonine est fortement inhibée par les benzodiazépines et les bêta-bloquants, médicaments couramment prescrits aux patients souffrant de dépression et d'insomnie (190, 191).

On suppose que la neuroinflammation et l'altération de l'autophagie jouent un rôle dans la pathogenèse de la dépression. Dans un modèle de dépression induite par le lipopolysaccharide (LPS), il a été démontré que la mélatonine améliorait les comportements de type dépressif, normalisait l'expression des gènes liés à l'autophagie et réduisait les taux de cytokines pro-inflammatoires. (192)

L'utilisation de l'agomélatine, un agoniste des récepteurs de la mélatonine, comme agent antidépresseur soutient l'idée qu'une carence en mélatonine joue un rôle pathogénique dans la dépression. (193, 194)

De plus, la prise de mélatonine en début de soirée, associée à une luminothérapie (lumière bleue) en début de matinée, normalise le rythme circadien et améliore les symptômes dépressifs. (195-197)

L'exposition à la lumière bleue le matin supprime la mélatonine et avance la phase du rythme circadien (c'est-à-dire que l'endormissement survient plus tôt au cours de la période suivante), tandis qu'une exposition similaire le soir entraîne un retard de phase (c'est-à-dire que l'endormissement est retardé au cours de la période suivante). Cette modulation du rythme circadien par l'exposition à la lumière a conduit à des efforts visant à utiliser la photothérapie ciblée pour traiter les troubles du sommeil liés au rythme circadien. (198) Un essai contrôlé randomisé en double aveugle mené chez des patients ayant subi un traumatisme crânien léger a démontré que la lumière bleue matinale entraînait une avance de phase du sommeil, une réduction de la somnolence diurne et une amélioration des fonctions exécutives. Elle était également associée à une augmentation du volume du thalamus postérieur, à une connectivité fonctionnelle thalamo-corticale accrue et à une meilleure intégrité axonale de ces voies. (198) La luminothérapie par la lumière bleue matinale s'est avérée efficace dans le traitement du trouble affectif saisonnier (TAS) et de la dépression non liée au TAS. (196, 199, 200)

Il existe des similitudes entre l'inquiétude généralisée concernant la carence en vitamine D, considérée comme une « carence en lumière solaire », et la diminution de la sécrétion de mélatonine due à une « carence en obscurité » causée par une surexposition à la lumière bleue artificielle. (185) Les lunettes anti-lumière bleue, également appelées lunettes ambrées, sont des lunettes en plastique qui bloquent principalement la lumière bleue. Leur utilisation a également été étudiée dans le traitement de l'insomnie, des troubles bipolaires, de la dépression majeure et de la dépression post-partum. (197) Les lunettes anti-lumière bleue améliorent le sommeil en induisant la sécrétion de mélatonine en faible luminosité, grâce à une réduction de l'activation des cellules ganglionnaires rétiniennes intrinsèquement photosensibles, particulièrement sensibles à la lumière bleue et jouant un rôle majeur dans la régulation du rythme circadien. Les études cliniques montrent l'efficacité des lunettes anti-lumière bleue pour induire le sommeil ; elles constituent une intervention pertinente à recommander aux patients.

en cas d'insomnie ou de retard de phase du sommeil. (201) Ils doivent être utilisés pendant plusieurs heures avant le coucher.

Nous recommandons de commencer par une dose de mélatonine de 0,75 à 1,0 mg, à prendre une heure avant le coucher. La dose peut être augmentée progressivement, selon la tolérance, jusqu'à 5 à 10 mg. Certains patients présentent une intolérance à la mélatonine, avec des rêves très perturbants et intenses (sommeil paradoxal hyperactif) ; c'est pourquoi nous recommandons une augmentation lente de la dose. La mélatonine subit un important métabolisme de premier passage hépatique, avec une variabilité interindividuelle marquée, ce qui explique la grande variabilité des posologies. De plus, la mélatonine ayant une demi-vie courte (moins de 30 minutes), et afin de reproduire le rythme circadien normal de la sécrétion endogène de mélatonine (profil sanguin), nous suggérons une formulation à libération prolongée.

#### curcumine

La curcumine est le principal composant actif du curcuma, une épice utilisée depuis des siècles en médecine ayurvédique pour traiter diverses affections, notamment l'anxiété et les troubles dépressifs. La curcumine a démontré son efficacité dans la modulation des concentrations de neurotransmetteurs, des voies inflammatoires, de l'excitotoxicité, de la neuroplasticité et de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Les troubles hypophyso-surrénaux, la résistance à l'insuline, le stress oxydatif et nitrosatif, ainsi que le système endocannabinoïde, peuvent tous être impliqués dans la physiopathologie de la dépression majeure. (202) Il a également été démontré que la curcumine possède une activité de blocage des récepteurs NMDA.

Deux méta-analyses ont démontré l'efficacité de la curcumine dans le traitement de la dépression. La première, réalisée en 2017 par Ng et al., portait sur six études incluant 377 patients et comparait l'efficacité de la curcumine à celle d'un placebo. Elle a mis en évidence une efficacité clinique significative dans la dépression (203). La seconde méta-analyse, menée par Fusar-Poli et al., évaluait la curcumine en traitement d'appoint. Elle incluait dix études et 531 patients et a confirmé l'efficacité de la curcumine en traitement d'appoint (204).

L'utilisation de la curcumine est limitée par sa faible solubilité, son absorption et sa biodisponibilité. La manipulation et l'encapsulation de la curcumine dans une formulation nanoparticulaire permettent de surmonter ces inconvénients majeurs et pourraient potentiellement conduire à une efficacité thérapeutique bien supérieure. Les préparations ou formulations de nano-curcumine conçues pour améliorer l'absorption sont recommandées. Une dose de nano-curcumine de 500 à 1 000 mg par jour est généralement recommandée.

## Millepertuis

Les extraits de millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont utilisés depuis des siècles pour traiter diverses affections, notamment les troubles dépressifs. Le mécanisme d'action exact des effets antidépresseurs des extraits de millepertuis reste encore mal compris.

Les extraits d'*Hypericum* contiennent au moins cinq groupes de composés susceptibles de contribuer à leurs effets pharmacologiques. Il s'agit notamment des naphtodianthrone, des flavonoïdes, des bioflavonoïdes, des xanthones et des dérivés du phloroglucinol.

Une revue Cochrane sur le millepertuis dans le traitement de la dépression, publiée en 2008, a mis en évidence un effet bénéfique de cette plante par rapport au placebo et aux autres antidépresseurs, à partir de 29 essais contrôlés randomisés en double aveugle. (205) Apaydin et al. ont réalisé une méta-analyse actualisée évaluant le rôle du millepertuis dans le traitement de la dépression. (206) Cette méta-analyse a inclus 35 études portant sur 6 993 patients. Le millepertuis a été associé à un taux de réponse au traitement plus élevé que le placebo (RR 1,53 ; IC à 95 % : 1,19-1,97). Le taux de réponse moyen était de 56 % pour le millepertuis, contre 35 % pour le placebo. Les patients prenant du millepertuis n'étaient pas plus susceptibles de présenter des effets indésirables que ceux recevant un placebo. Cependant, dans les ECR inclus comparant le millepertuis aux antidépresseurs standard, il y avait des preuves que davantage de patients prenant des antidépresseurs subissaient des événements indésirables (OR 0,67 ; IC 0,56, 0,81).

Plus précisément, le millepertuis a été associé à une diminution des effets indésirables gastro-intestinaux, neurologiques et sexuels. Cette étude suggère que la monothérapie par millepertuis pour la dépression légère à modérée est supérieure au placebo pour améliorer les symptômes dépressifs et n'est pas significativement différente des antidépresseurs. (206) Cependant, comme pour toutes les interventions mentionnées dans cette monographie, nous suggérons une combinaison de plusieurs interventions qui semblent agir en synergie. La posologie recommandée de millepertuis est comprise entre 600 mg et 1 800 mg/jour.

## Safran

Le *Crocus sativus L.* (safran), appartenant à la famille des Iridacées, est l'une des épices les plus précieuses au monde et est utilisé comme plante médicinale dans les médecines traditionnelles arabe et islamique depuis des siècles. Ses principaux métabolites secondaires bioactifs, dotés d'une importante activité antioxydante, comprennent la crocine, la picrocrocine, le safranal et la crocétine. Plusieurs études ont démontré les effets antidépresseurs de la crocine et de la crocétine. Toth a réalisé une méta-analyse portant sur 11 études évaluant le rôle du safran chez les patients souffrant de dépression.

Cette étude a démontré que le safran était significativement plus efficace que le placebo ( $g = 0,891$  ; IC à 95 % : 0,369–1,412,  $p = 0,001$ ) et non inférieur aux antidépresseurs.

La dose habituelle de safran est de 50 mg deux fois par jour. (207)

#### Un régime à faible teneur en insuline

Une alimentation saine est la pierre angulaire du bien-être physique, mental et émotionnel. Le respect d'un régime alimentaire sain est associé à un risque moindre de maladies chroniques majeures (HR 0,58–0,80), notamment le diabète de type 2, le cancer, les maladies cardiovasculaires, la dépression et la maladie d'Alzheimer. (208)

Les régimes alimentaires à faible insulinémie (HR = 0,58, IC à 95 % = 0,57-0,60), à faible pro-inflammatoire (HR = 0,61, IC à 95 % = 0,60-0,63) ou réduisant le risque de diabète (HR = 0,70, IC à 95 % = 0,69-0,72) présentent la plus forte réduction du risque de ces maladies chroniques, considérées globalement et individuellement. (208)

Nous suggérons un régime à faible indice insulinique composé d'aliments naturels, en évitant les aliments transformés, combiné au jeûne intermittent/à la restriction alimentaire horaire (voir le guide IMA Eat Well pour une alimentation saine : <https://imahealth.org/protocol/eat-well-guide-to-fasting-and-healthy-eating/>)

---

Les troubles mentaux constituent une maladie physiopathologique complexe à l'étiologie hétérogène. Des données convergentes suggèrent qu'ils pourraient être causés par une perturbation de la signalisation normale de l'insuline dans le cerveau (209). Les personnes atteintes de diabète de type 2, une maladie caractérisée par une diminution de la sensibilité à l'insuline, présentent un risque accru de dépression. De plus, les personnes présentant des facteurs de risque métaboliques d'insulinorésistance ont un risque plus élevé de souffrir de dépression.

Les rapports cliniques et les méta-analyses indiquent une corrélation entre le diabète de type 2 et la dépression, avec un risque accru bidirectionnel entre les deux affections (210). Des données probantes sur l'implication de la signalisation de l'insuline dans les mécanismes cérébraux liés à la dépression suggèrent que l'insulinorésistance, caractéristique du diabète de type 2, pourrait se développer dans le cerveau des patients dépressifs (209, 210). La signalisation de l'insuline joue un rôle dans le dysfonctionnement neuronal et le déclin cognitif observés dans la maladie d'Alzheimer et apparaît comme un mécanisme possible sous-jacent aux altérations cérébrales et comportementales associées aux troubles de l'humeur (209-211).

Auparavant, le cerveau était considéré comme un « organe insensible à l'insuline » car, contrairement à la périphérie, l'insuline n'est pas nécessaire au transport du glucose dans le système nerveux central. (212)

Cependant, l'insuline est un neuropeptide essentiel au fonctionnement cognitif ainsi qu'à d'autres processus neurotrophiques, neuromodulateurs et neuroprotecteurs. (209, 212)

De plus, les récepteurs de l'insuline sont exprimés dans tout le cerveau, notamment dans des régions classiquement impliquées dans la régulation de l'humeur, telles que le noyau accumbens, l'aire tegmentale ventrale, l'amygdale et les noyaux du raphé (210). L'inactivation des récepteurs de l'insuline dans l'hypothalamus de rats a induit des comportements de type dépressif et anxieux chez la souris. Un défaut de signalisation de l'insuline cérébrale chez les patients atteints de diabète de type 2 a été associé à une altération du transport de l'hormone à travers la barrière hémato-encéphalique (213). La neurogenèse hippocampique, processus au cours duquel les progéniteurs neuronaux de la zone sous-granulaire se différencient en nouveaux neurones au niveau du gyrus denté, serait impliquée dans la dépression et altérée dans le diabète (214).

L'insulinorésistance cérébrale est une anomalie métabolique fréquente chez de nombreuses personnes atteintes de diabète de type 2. et la dépression. Les patients atteints de diabète de type 2 présentant un contrôle glycémique élevé ont une réduction des symptômes cognitifs et dépressifs. Sur la base de ces données, il est probable que le traitement de l'insulinorésistance (par l'alimentation) puisse être utile pour traiter les symptômes de la dépression. (209) Un régime céto-gène

L'alimentation pourrait s'avérer bénéfique dans la prise en charge de la dépression. (215) Un rapport récent a démontré que l'adoption d'un régime méditerranéen est associée à une diminution des symptômes dépressifs chez les adultes américains. (216) De plus, une méta-analyse de 54 études a démontré qu'un régime alimentaire occidental était associé à un risque accru de dépression (1,19 ; IC à 95 % : 1,06–1,32) et de symptômes dépressifs (1,20 ; IC à 95 % : 1,08–1,34). (217)

#### Traitement de la dysbiose intestinale

Une altération de la flore intestinale (dysbiose) a été associée à l'anxiété et à la dépression, et la prise de probiotiques a été corrélée à une amélioration de l'humeur (218-222). Sanada et al. ont réalisé une méta-analyse évaluant les modifications du microbiome en lien avec la dépression et le bénéfice clinique des probiotiques (223). Ces auteurs ont rapporté que, dans les études observationnelles, des réductions significatives de plusieurs taxons, au niveau de la famille et du genre, ont été observées chez les patients souffrant de dépression majeure, comparativement aux sujets témoins non déprimés. Dans les études interventionnelles avec probiotiques, une amélioration significative de la symptomatologie dépressive a été constatée par rapport aux témoins ( $SMD = -1,62$ , IC à 95 % =  $-2,73$  à  $-0,51$ ,  $p < 0,01$ ).

Il est recommandé de consommer un yaourt grec nature contenant des prébiotiques et des probiotiques. Parmi les probiotiques suggérés, on peut citer Megasporebiotic (Microbiome Labs), TrueBifidoPro (US Enzymes) et Yourgutplus+. (224) De plus, l'utilisation de glucomannane (issu de la racine de konjac) et/ou de graines de chia fournit les fibres solubles et insolubles nécessaires à la normalisation du microbiome. (225-227)

La consommation d'aliments fermentés pourrait être particulièrement importante pour restaurer et maintenir un microbiome normal. De vastes études de cohorte, ainsi que des études d'intervention plus limitées, ont établi un lien entre la consommation d'aliments fermentés et le maintien du poids, ainsi qu'une diminution des risques de diabète, de cancer et de maladies cardiovasculaires. (228)

#### Thérapie cognitivo-comportementale et soutien social

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) joue un rôle important dans la prise en charge de la dépression. (229) La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) repose sur une combinaison de principes comportementaux et cognitifs fondamentaux. Elle aide les patients à comprendre et à analyser comment leurs pensées, leurs humeurs et leurs comportements interagissent et peuvent engendrer ou aggraver une dépression. Les patients apprennent à remplacer les pensées et les comportements dysfonctionnels par des pensées et des comportements plus adaptés, ce qui peut réduire leur souffrance et améliorer leur humeur.

La thérapie cognitive basée sur la pleine conscience est une thérapie qui combine des techniques de méditation de pleine conscience avec des éléments de thérapie cognitivo-comportementale (TCC). (230, 231) Une méta-analyse publiée dans le British Medical Journal en 2015, portant sur 11 études, n'a révélé aucune différence statistiquement significative d'efficacité entre les antidépresseurs de deuxième génération (ISRS, SNRI, etc.) et la TCC en termes de réponse, de rémission ou de modification du score de dépression. (232) Cependant, Spielmans et ses collègues ont constaté que la TCC authentique (dispensée par des thérapeutes TCC formés) entraînait...

Les antidépresseurs de deuxième génération présentent de meilleurs résultats que les antidépresseurs classiques. (233) De plus, les patients souffrant de dépression résistante aux traitements médicamenteux peuvent bénéficier d'une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) en complément de leur traitement médicamenteux habituel. (234) Par ailleurs, la psychothérapie traditionnelle a un rôle à jouer dans le traitement de la dépression, notamment chez l'adulte. (235)

Les personnes souffrant de dépression sont souvent isolées socialement et confrontées à des situations stressantes bouleversantes. Le lien entre solitude et dépression est bien établi. Cacioppo et al. ont mis en évidence une forte association entre solitude et dépression chez les personnes âgées. (236)

Ils ont également observé que la solitude et les symptômes dépressifs peuvent agir en synergie et nuire au bien-être des adultes d'âge moyen et des personnes âgées. Chez les personnes dépressives, le sentiment de solitude est associé à un réseau social restreint (237). De plus, il convient de noter que les personnes âgées ont souvent des réseaux sociaux plus petits que les jeunes adultes (238). Les interventions devraient viser à renforcer les liens sociaux, mais aussi à prendre en compte le sentiment subjectif de solitude, source d'inadaptation (239).

#### Exercice

Il est de plus en plus admis que les comportements liés au mode de vie, tels que l'activité physique et l'exercice, peuvent constituer des stratégies efficaces pour traiter la dépression, réduire les symptômes dépressifs, améliorer la qualité de vie et favoriser une meilleure santé physique. Des études transversales ont montré que les personnes ayant une activité physique plus importante présentent moins de symptômes dépressifs, et ces résultats sont constants d'un pays à l'autre et d'une culture à l'autre. Par exemple, des données récentes issues de l'Enquête nationale de santé brésilienne, portant sur 59 399 individus, ont démontré qu'un manque d'activité physique de loisir était associé à la dépression chez les jeunes hommes, les adultes d'âge moyen et les personnes âgées. (240)

Une étude menée dans 36 pays a démontré que de faibles niveaux d'activité physique (définis comme moins de 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée à vigoureuse par semaine) étaient systématiquement associés à une dépression accrue (OR : 1,42 ; IC à 95 % : 1,24-1,63). (241) Cependant, des bienfaits sur la santé mentale ont été observés grâce à l'activité physique, même à des niveaux inférieurs aux recommandations de santé publique. (242) Dans l'étude longitudinale irlandaise sur le vieillissement, les participants pratiquant une activité physique de 400 à moins de 600 MET-min/semaine présentaient un taux de symptômes dépressifs inférieur de 16 % (ratio des taux d'incidence ajusté [RTIA] : 0,84 ; IC à 95 % : 0,81-0,86) et un risque de dépression inférieur de 43 % par rapport à ceux n'ayant aucune activité physique. (243) Ces résultats concordent avec des données méta-analytiques récentes suggérant que des effets bénéfiques sur la santé mentale des adultes peuvent être obtenus avec une activité physique inférieure aux recommandations de santé publique. Plus précisément, un volume d'activité physique équivalent à 2,5 heures de marche rapide par semaine était associé à une réduction de 25 % du risque de dépression, et la moitié de ce volume était associée à une réduction de 18 % du risque par rapport à l'absence d'activité physique (242). Les résultats de l'étude longitudinale irlandaise sur le vieillissement suggèrent que l'accumulation d'au moins 100 minutes par semaine ou 20 minutes par jour pendant 5 jours par semaine d'activité physique d'intensité modérée (par exemple, marche rapide ; 4 MET) pourrait suffire à réduire significativement le risque de symptômes dépressifs et la probabilité de dépression majeure au fil du temps chez les personnes.

De nombreux essais cliniques ont été menés au cours des 40 dernières années afin d'évaluer le rôle de l'exercice physique dans le traitement de la dépression. Leurs résultats ont été synthétisés dans plusieurs méta-analyses. Une analyse Cochrane portant sur 35 essais (1 356 participants) comparant l'exercice physique à l'absence de traitement ou à une intervention témoin a montré que le critère d'évaluation principal, la dépression, à la fin du traitement, était une différence moyenne standardisée (DMS) de -0,62 (IC à 95 % : -0,81 à -0,42), indiquant un effet clinique modéré. Schuch et al. ont réalisé une méta-analyse incluant 25 essais contrôlés randomisés comparant l'exercice physique à des groupes témoins. (244) Globalement, l'exercice physique a eu un effet important et significatif sur la dépression. De même, Krogh et al. ont réalisé une méta-analyse incluant 35 essais portant sur 2 498 participants. (245) L'effet de l'exercice par rapport au contrôle sur la gravité de la dépression était de -0,66 SMD (IC à 95 % -0,86 à -0,46 ; p < 0,001).

L'exercice physique peut améliorer les symptômes dépressifs chez les personnes souffrant de dépression. Cependant, comme tout traitement, il ne s'agit pas d'une solution miracle et son efficacité peut varier d'une personne à l'autre. Une étude majeure de Dunn et al., l'étude sur les effets de l'exercice physique sur la dépression, a révélé un taux de réponse d'environ 40 % chez les personnes dépressives ne suivant aucun autre traitement (246). Toutefois, il est probable que, combiné à d'autres interventions (vitamine D, L-méthylfolate, etc.), le taux et l'ampleur de la réponse soient bien supérieurs. En résumé, l'exercice physique présente de multiples bienfaits pour la santé physique et mentale et devrait être encouragé pour tous. Afin de garantir l'adhésion au programme, la prescription d'exercice physique aux personnes dépressives doit tenir compte de leurs préférences et de leurs expériences antérieures, dans le but de leur offrir une expérience aussi agréable que possible. L'exercice physique ponctuel devrait être utilisé comme outil de gestion des symptômes pour améliorer l'humeur en cas de dépression, même une activité physique légère étant recommandée (247). Ces données suggèrent que l'activité physique est bénéfique pour les personnes dépressives, quelle que soit son intensité.

Les mécanismes neurobiologiques sous-jacents aux effets antidépresseurs de l'exercice physique restent largement méconnus. Cependant, certaines hypothèses impliquant l'inflammation, le stress oxydatif et la régénération neuronale sont envisagées. L'entraînement physique peut favoriser l'augmentation des enzymes anti-inflammatoires et antioxydantes, un phénomène appelé réponse d'hormèse, et par conséquent diminuer les taux d'IL-6. Cet effet a été démontré dans l'essai REGASSA, où la diminution des taux sériques d'IL-6 était associée à une réduction des symptômes dépressifs. (248)

#### Soleil

La lumière du soleil est probablement un nutriment essentiel à l'être humain, et celui-ci ne pourrait sans doute pas survivre en bonne santé sans elle. La lumière du soleil possède de grandes vertus thérapeutiques. Nos ancêtres parcouraient la Terre et étaient exposés quotidiennement à la lumière du soleil, ce qui leur apportait probablement des bienfaits considérables pour leur santé. (249) Les rayons UV-B sont essentiels à la synthèse de la vitamine D dans la peau. Cependant, il est probable que les bienfaits L'irradiation solaire ne se limite pas aux UV-B. Le rayonnement proche infrarouge (NIR) représente environ 40 % du rayonnement solaire et présente probablement d'importants bienfaits pour la santé (voir photobiomodulation). De nombreuses preuves indiquent qu'avec la diminution de l'exposition au soleil, l'utilisation de lampes LED et le revêtement électrophorétique sur le verre, l'exposition humaine au NIR a considérablement diminué au cours du siècle dernier. Le NIR dynamise les mitochondries, augmentant ainsi la production d'ATP. De plus, il accroît la production diurne de mélatonine par les mitochondries (250, 251). Enfin, le NIR augmente l'activité des HSP et active la réponse au stress cellulaire.

Cette réponse stimule l'autophagie, augmente le flux sanguin microvasculaire et possède des propriétés anti-inflammatoires. propriétés et améliore le sommeil. (250, 251)

Durant la pandémie de grippe de 1918, le « traitement de la grippe en plein air » s'est avéré être le traitement le plus efficace pour les patients gravement malades. (252) Le chirurgien général du Massachusetts

À cette époque, il a été rapporté que « l'air frais et le soleil en abondance » étaient très efficaces pour le traitement de la pneumonie grippale. Il a également indiqué que « très peu de médicaments ont été administrés après que les bienfaits de l'air frais et du soleil en abondance aient été démontrés ».

Une récente étude prospective de grande envergure a démontré que l'évitement de l'exposition au soleil constitue un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues. (253) Dans cette étude, le taux de mortalité chez les personnes évitant l'exposition au soleil était environ deux fois plus élevé que dans le groupe le plus exposé. Outre la stimulation de la synthèse de la vitamine D par les rayonnements UV, le rayonnement proche infrarouge (NIR) a un impact important sur la physiologie humaine (comme indiqué précédemment). (254)

Une méta-analyse publiée en 2005, portant sur 8 études évaluant l'effet de la luminothérapie sur la dépression, a démontré une réduction significative de la gravité des symptômes dépressifs (taille de l'effet : 0,84 ; IC à 95 % : 0,60 à 1,08). (255) Benedetti et al. ont rapporté que les patients hospitalisés pour dépression bipolaire et exposés à la lumière du soleil matinale présentaient une durée d'hospitalisation significativement réduite. (256) Wang et al. ont interrogé 787 infirmières de bloc opératoire (IBO) travaillant de longues heures et peu exposées à la lumière du soleil. (257) La santé mentale, la durée d'exposition au soleil, les variables sociodémographiques et professionnelles, ainsi que les maladies chroniques ont été évaluées. Dans cette étude, une mauvaise santé mentale était inversement corrélée à une plus grande durée d'exposition au soleil par jour. De plus, l'état de santé mentale des participants s'améliorait avec l'augmentation de la durée d'exposition au soleil. À partir des données de la base de données de recherche de l'assurance maladie nationale de Taïwan, Luo et al. ont démontré que des niveaux modérés d'UVB réduisaient le risque de dépression, tandis que des niveaux très élevés d'UVB l'augmentaient progressivement. (258) Une association entre le manque de lumière solaire et les rechutes de schizophrénie a été suggérée. Il a été rapporté que les personnes vivant dans des régions bénéficiant d'une exposition solaire plus longue et plus intense présentaient moins de symptômes dépressifs et étaient moins susceptibles de faire état de pensées suicidaires. (259) De plus, l'augmentation saisonnière de la durée d'ensoleillement est associée à une diminution de la détresse psychologique. (260) Il convient de noter que la diminution de l'exposition au soleil s'accompagne généralement d'une réduction de l'activité physique, ce qui peut entraîner des troubles de la neuroplasticité, une inflammation, un stress oxydatif et des modifications du système endocrinien. (257)

Nous recommandons aux patients de s'exposer au soleil pendant environ 30 minutes en milieu de journée, aussi souvent que possible (au moins 3 fois par semaine). Une marche rapide en milieu de journée présente un double avantage : l'exposition au soleil et les bienfaits de la marche sur la santé. (261, 262)

#### Photobiomodulation

La photobiomodulation (PBM) est désignée dans la littérature comme thérapie par la lumière de faible intensité, thérapie par la lumière rouge et thérapie par la lumière proche infrarouge (NIR). Le spectre du rayonnement solaire s'étend de 10 nm à environ 3000 nm, c'est-à-dire qu'il comprend l'ultraviolet (10-400 nm), le visible (400-700 nm, avec la lumière rouge entre 600 et 700 nm), le proche infrarouge (750-1500 nm [NIR-A]) et l'infrarouge moyen (1500-3000 nm [NIR-B]). Parmi toutes les longueurs d'onde de la lumière solaire, le rayonnement NIR-A est le plus efficace.

La pénétration la plus profonde dans les tissus, jusqu'à 23 cm, est optimale pour le chauffage des tissus dans le proche infrarouge A (NIR-A), dans la gamme de 1000 à 1500 nm.

La photobiomodulation transcrânienne (t-PBM) par lumière proche infrarouge (NIR) pénètre le cortex cérébral, stimulant la chaîne respiratoire mitochondriale et augmentant significativement le débit sanguin cérébral. Des études animales et humaines, utilisant divers paramètres de t-PBM et modèles expérimentaux, suggèrent que la t-PBM pourrait être significativement efficace et bien tolérée dans la dépression majeure. Il est important de se demander si la t-PBM peut effectivement atteindre le cerveau. La lumière doit traverser différentes couches de tissus et la boîte crânienne avant d'atteindre le cortex. Cette question a été étudiée sur des cadavres, démontrant qu'environ 3 % de l'irradiation

La pénétration à travers le crâne dépend de l'énergie (en watts) et de la longueur d'onde, une longueur d'onde de 810 nm étant optimale. (263-266) La photobiomodulation transcrânienne (T-PBM) avec lumière NIR est souvent appliquée sur le front en raison d'une meilleure pénétration (absence de poils, longueur d'onde plus longue).

La dépression est associée à un hypométabolisme cérébral et à un dysfonctionnement mitochondrial cérébral et systémique (267-269). Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies de la fonction mitochondriale chez les patients dépressifs. De nombreuses études animales et humaines ont révélé un dysfonctionnement mitochondrial dans la dépression, avec des modifications spécifiques de la respiration et de la production d'ATP. Dans un modèle murin de dépression, les complexes I, III et IV de la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM) étaient inhibés dans le cortex cérébral et le cervelet (270). Des modifications de l'activité de la cytochrome oxydase ont également été impliquées dans la dépression (271). Des altérations de la respiration mitochondriale ont aussi été observées en dehors du système nerveux central.

Il a été démontré que les cellules mononucléaires du sang périphérique de patients déprimés présentaient une altération significative de la fonction mitochondriale (272, 273). Une dysfonction mitochondriale plus importante était corrélée à la sévérité des symptômes neurovégétatifs, notamment la fatigue et les troubles de la concentration (272). Les biopsies musculaires de patients déprimés présentant des symptômes physiques ont révélé une diminution du taux de production d'ATP et une fréquence plus élevée de délétions de l'ADN mitochondrial que chez les sujets témoins (269).

Les mitochondries sont le principal site des modifications physiologiques liées à la thérapie photodynamique (PBM). Le mode d'action principal de la PBM est d'améliorer le transport d'électrons mitochondrial et la production d'ATP. Le mécanisme d'action le plus étudié de la PBM repose sur l'augmentation de l'activité de la cytochrome c oxydase (CCO), quatrième élément de la chaîne respiratoire mitochondriale, responsable de la réduction finale de l'oxygène en eau (274). L'hypothèse est que l'activité enzymatique de la CCO pourrait être inhibée par l'oxyde nitrique (NO). Ce NO inhibiteur peut être dissocié par les photons absorbés par la CCO. Ces pics d'absorption se situent principalement dans les régions spectrales du rouge (600–700 nm) et du proche infrarouge (760–940 nm). Lorsque le NO est dissocié, le potentiel de membrane mitochondrial augmente, la consommation d'oxygène et le métabolisme du glucose s'accroissent.

La production d'ATP par les mitochondries augmente (275). Il a été démontré que la photobiomodulation transcrânienne (t-PBM) accroît spécifiquement l'activité et l'expression de la calcineurine (CCO) (274, 276, 277). Des études ont également mis en évidence une augmentation de l'activité des complexes II, III et IV, ainsi qu'une régulation positive des gènes codant pour les sous-unités des complexes I et IV et de l'ATP synthase (274). La thérapie laser à faible intensité augmente les niveaux d'ATP, le taux de consommation d'oxygène et l'oxygénéation cérébrale (274). Bien que la t-PBM avec lumière rouge et proche infrarouge puisse utiliser des longueurs d'onde de 600 à 1070 nm, des longueurs d'onde spécifiques ont été directement étudiées.

Liée à l'activité mitochondriale, la lumière NIR à 810 nm active la CCO, augmente la consommation d'oxygène mitochondriale et conduit à des niveaux d'ATP plus élevés. (278-280)

Ferraresi et al. ont suggéré que les niveaux d'ATP sont les plus élevés environ six heures après le traitement.

(281) Il existe cependant des rapports indiquant qu'une brève exposition à la lumière peut avoir des effets durant des jours, des semaines, voire des mois. (282) Cet effet prolongé de la lumière ne peut s'expliquer que par l'activation de voies de signalisation et de facteurs de transcription qui entraînent des modifications de l'expression des protéines. durer pendant un temps considérable. (275) Les effets de la PBM sur la stimulation de l'activité mitochondriale et du flux sanguin sont en eux-mêmes peu susceptibles d'expliquer des effets durables.

Bien que la photobiomodulation transcutanée (t-PBM) soit une technologie relativement simple, sûre et peu coûteuse, les données cliniques restent limitées. Dans une étude ouverte, 10 patients souffrant de dépression résistante au traitement ont bénéficié d'une unique séance de t-PBM par infrarouge proche (NIR) appliquée sur deux sites du front. (283) Une diminution significative des symptômes dépressifs et anxieux a été observée aux semaines 2 et 4 suivant le traitement. Le taux de réponse concernant les symptômes dépressifs majeurs à la semaine 2 était de 40 %. L'étude pilote ELATED-2 visait à évaluer le bénéfice thérapeutique de la t-PBM chez les patients atteints de dépression unipolaire. (284) Vingt et un patients ont participé à cette étude. Les participants ont été répartis aléatoirement en deux groupes recevant deux séances hebdomadaires de 20 minutes de photobiomodulation transcrânienne (t-PBM) (ou une séance placebo) à une longueur d'onde de 823 nm, ciblant le cortex préfrontal dorsolatéral. Comparativement au groupe placebo, le groupe traité par t-PBM a présenté une amélioration moyenne significativement plus importante de son score HAM-D17. Dans le groupe NIR, 50 % des sujets ont présenté une réponse ou une rémission. À titre de comparaison, 27 % des sujets du groupe témoin ont présenté une réponse et 18 % une rémission. La PBM est extrêmement sûre, de nombreuses études n'ayant démontré aucune différence significative en termes d'effets indésirables entre les groupes de traitement et les groupes témoins. (274)

Certaines données suggèrent que la photobiomodulation (PBM) appliquée en périphérie, et pas seulement par voie transcrânienne, pourrait atténuer les symptômes dépressifs (274). Aucun mécanisme clair n'a été proposé pour expliquer cet effet. Dans une étude récente, cinq patients ambulatoires souffrant de lombalgie et de dépression auto-déclarée ont été traités pendant cinq semaines par kinésithérapie (5 séances) et PBM concomitante (3 séances). Ces patients ont été appariés à cinq patients témoins traités par kinésithérapie seule (5-3 séances).

(285) Les participants ayant reçu une photobiomodulation sélective (s-PBM) ont rapporté une diminution plus importante de leur score de dépression. Oron et ses collaborateurs ont montré que l'application de lumière NIR au tibia de souris entraînait une amélioration dans un modèle murin transgénique de la maladie d'Alzheimer. (286)

#### Stimulation cérébrale non invasive

La stimulation cérébrale non invasive (SCNI) par stimulation transcrânienne à courant continu ou par stimulation magnétique transcrânienne s'est avérée très efficace dans le traitement de la dépression (287-291). Le stimulateur Fisher Wallace® est approuvé par la FDA pour le traitement de la dépression, de l'anxiété et de l'insomnie. La SCNI est indolore, extrêmement sûre et facile à administrer. C'est une thérapie reconnue proposée par de nombreux centres de médecine physique et de réadaptation. Les patients peuvent également se procurer un appareil approuvé par la FDA pour une utilisation à domicile (<https://www.fisherwallace.com/>).

## Hyperthermie corporelle totale

Historiquement, et avant les découvertes pharmacologiques, les symptômes dépressifs étaient fréquemment observés. traités par hyperthermie. En fait, l'utilisation de l'hyperthermie est attestée depuis l'époque de Galien de Pergame (129-198 ap. J.-C.), qui aurait traité

Il soignait avec succès la mélancolie en baignant ses patients dans des bains chauds et en leur massant la peau. (292)

Il a été démontré que la pratique régulière du sauna réduit la mortalité toutes causes confondues et la mortalité cardiovasculaire, prolonge l'espérance de vie et améliore les performances physiques (293-296). L'hyperthermie induite augmente l'expression des protéines de choc thermique, ce qui active l'autophagie. De plus, la thermothérapie accroît l'expression des voies de signalisation du stress cellulaire, possède des effets antioxydants et anti-inflammatoires et améliore la fonction mitochondriale (297). Les effets physiologiques du sauna sont très similaires à ceux de l'exercice aérobique (augmentation de la fréquence cardiaque, du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque). (298, 299) Il a été démontré que l'hyperthermie corporelle totale (HCT) augmente sélectivement les taux d'IL-6. (300) La thérapie Waon (sauna sec infrarouge) a montré des résultats prometteurs chez les patients atteints du syndrome de fatigue chronique. (301, 302)

Des études animales ont démontré que l'hyperthermie corporelle totale (HCT) activait des subdivisions du noyau du raphé dorsal impliquées dans la régulation de l'humeur, avec des réponses similaires à celles des antidépresseurs (303). Dans une étude pilote menée auprès de 16 adultes atteints de trouble dépressif majeur (TDM), une seule séance d'HCT était significativement associée à une réduction des symptômes dépressifs, mesurés 5 jours après le traitement (304). Janssen et al. ont réalisé une étude randomisée en double aveugle auprès de 30 patients dépressifs, comparant l'hyperthermie corporelle totale (conditions similaires à un sauna) à un traitement placebo (305). Les patients ont reçu une seule séance d'HCT active, comparée à un traitement placebo d'une durée équivalente, reproduisant tous les aspects de l'HCT à l'exception de la chaleur intense. De façon remarquable, le groupe HCT active a présenté une réduction significative des scores de l'échelle d'évaluation de la dépression (DERS) au cours des 6 semaines suivant l'intervention.

Hanusch et al. ont réalisé une méta-analyse sur l'effet des bains chauds sur les indices de dépression (292). Au total, 7 études et 148 sujets ont été identifiés. Trois de ces sept études utilisaient des bains chauds et quatre sur sept, un chauffage par infrarouge proche. La durée des études variait de 1 à 6 semaines, avec une ou plusieurs interventions et une durée moyenne de traitement de 66,37 minutes. Six des sept études ont mis en évidence des réductions statistiquement significatives des symptômes dépressifs entre 1 et 6 semaines après l'intervention. Dans cette méta-analyse, l'effet du traitement était indépendant du nombre total de séances de bains chauds. Des températures cibles comprises entre 38 °C et 39 °C et une augmentation plus lente de la température corporelle centrale pendant l'intervention ont entraîné des effets thérapeutiques plus importants. Ce résultat pourrait expliquer le bénéfice du sauna infrarouge proche par rapport au sauna traditionnel, car la température ambiante d'un sauna est fixée au début de l'intervention et des températures corporelles plus élevées peuvent être atteintes.

De plus, comme mentionné précédemment, le sauna infrarouge peut offrir des bienfaits supplémentaires grâce à la photobiomodulation. Les patients intéressés par les séances de sauna infrarouge doivent évaluer leur tolérance en commençant par de courtes séances (5 à 10 minutes) et en augmenter progressivement la durée (jusqu'à 20 minutes) deux à trois fois par semaine (pour un bénéfice cardiovasculaire maximal). Le sauna infrarouge doit être associé aux autres interventions présentées dans cette monographie.

## RÉFÉRENCES

1. Minor KL, Champion JE, Gotlib IH. Stabilité des symptômes critères du DSM-IV pour le trouble dépressif majeur. *J Psychiatr Res.* 2005;39(4):415-20.
2. Kennedy SH. Symptômes principaux du trouble dépressif majeur : pertinence pour le diagnostic et le traitement. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(3):271-7.
3. Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, van SA. Les effets des psychothérapies pour la dépression majeure chez l'adulte sur la rémission, le rétablissement et l'amélioration : une méta-analyse. *J Affect. Disord.* 2014;159:118-26.
4. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. L'épidémiologie du trouble dépressif majeur : résultats de la National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama.* 2003;289(23):3095-105.
5. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Charge mondiale de morbidité attribuable aux troubles mentaux et à l'utilisation de substances : résultats de l'étude Global Burden of Disease 2010. *Lancet.* 2013;382(9904):1575-86.
6. 2023 ; Pages. Consulté sur le site de l'Organisation mondiale de la Santé : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> le 28/12/2023.
7. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, et al. L'état de santé aux États-Unis, 1990-2010 : fardeau des maladies, des traumatismes et des facteurs de risque. *JAMA.* 2013;310(6):591-608.
8. Seligman F, Nemeroff CB. L'interface de la dépression et des maladies cardiovasculaires : implications thérapeutiques. *Ann. NY Acad. Sci.* 2015;1345:25-35.
9. Johnson NB, Hayes LD, Brown K, Hoo EC, Ethier KA. Rapport national de santé du CDC : principales causes de morbidité et de mortalité et facteurs de risque et de protection comportementaux associés - États-Unis, 2005-2013. *MMWR Suppl.* 2014;63(4):3-27.
10. Grossi G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F, et al. Acides gras oméga-3 et dépression : preuves scientifiques et mécanismes biologiques. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:313570.
11. Macaluso M. L-méthylfolate chez les patients non répondeurs aux antidépresseurs : impact du poids corporel et de l'inflammation. *Front Psychiatry.* 2022;13:840116.
12. de Haan P, Klein HC, t Hart BA. Aspects auto-immuns des maladies neurodégénératives et psychiatriques : un modèle pour une thérapie innovante. *Front Psychiatry.* 2017;8:46.
13. Kouba BR, Camargo A, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Base moléculaire sous-jacente au potentiel thérapeutique de la vitamine D pour le traitement de la dépression et de l'anxiété. *Int. J Mol. Sci.* 2022;23(13).
14. Gotzsch PC. Psychiatrie mortelle et déni organisé : People's Press ; 2015.
15. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Résultats à court et à long terme chez les patients déprimés ambulatoires nécessitant une ou plusieurs étapes de traitement : un rapport STAR\*D. *Am. J Psychiatry.* 2006;163(11):1905-17.
16. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Évaluation des résultats du citalopram dans le traitement de la dépression à l'aide de soins basés sur la mesure dans l'étude STAR\*D : implications pour la pratique clinique. *Am J Psychiatry.* 2006;163(1):28-40.
17. Gelenberg AJ. Un examen des directives actuelles pour le traitement de la dépression. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(7):e15.
18. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Placebos actifs versus antidépresseurs pour la dépression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2004(1):Cd003012.

19. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC et al. Effets des antidépresseurs et gravité de la dépression : une méta-analyse au niveau du patient. *Jama*. 2010;303(1):47-53.
20. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Service de santé publique. Administration des aliments et des médicaments. Centre de recherche sur l'évaluation des médicaments. FDA, Division des produits psychiatriques ; 2006.
21. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Davis JM, Mann JJ. Bénéfices des antidépresseurs : synthèse de 6-Résultats au niveau du patient à la semaine d'essais randomisés contrôlés par placebo en double aveugle de la fluoxétine et de la venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(6):572-9.
22. Coupland C, Dhiman P, Morris R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Utilisation d'antidépresseurs et risque d'effets indésirables chez les personnes âgées : étude de cohorte basée sur la population. *BMJ*. 2011;343:d4551.
23. Smoller JW, Allison M, Cochrane BB, Curb JD, Perlis RH, Robinson JG, et al. Utilisation d'antidépresseurs et risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires incidentes chez les femmes ménopausées dans l'étude Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2128-39.
24. Barkil-Oteo A. Soins collaboratifs pour la dépression en soins primaires : comment la psychiatrie pourrait « dépanner » les traitements et pratiques actuels. *Yale J Biol Med*. 2013;86(2):139-46.
25. Read J, Cartwright C, Gibson K. Effets émotionnels et interpersonnels indésirables rapportés par 1829 Néo-Zélandais prenant des antidépresseurs. *Psychiatry Res*. 2014;216(1):67-73.
26. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Efficacité de la paroxétine dans le traitement de la dépression majeure aiguë chez l'adulte : un réexamen systématique des données publiées et non publiées issues d'essais randomisés. *Cmaj*. 2008;178(3):296-305.
27. Wang PS, Gilman SE, Guardino M, Christiana JM, Morselli PL, Mickelson K, et al. Initiation et adhésion au traitement des troubles mentaux : examen des membres de groupes de défense des patients dans 11 pays. *Med Care*. 2000;38(9):926-36.
28. Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence des dysfonctions sexuelles associées aux agents antidépresseurs : une étude prospective multicentrique de 1022 patients ambulatoires. Groupe de travail espagnol pour l'étude des dysfonctions sexuelles liées aux psychotropes. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10-21.
29. El-Mallakh RS, Karippot A. Utilisation d'antidépresseurs pour traiter la dépression dans le trouble bipolaire. *Service Psychiatre*. 2002;53(5):580-4.
30. Hengartner MP, Ploderl M. Antidépresseurs de nouvelle génération et risque de suicide dans les essais contrôlés randomisés : une réanalyse de la base de données de la FDA. *Psychother. Psychosom.* 2019;88:247-8.
31. Hengartner MP, Amendola S, Kaminski JA. Risque suicidaire associé aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et autres antidépresseurs de nouvelle génération chez l'adulte : revue systématique et méta-analyse d'études observationnelles. *J. Epidemiol. Community Health*. 2021;75:523-30.
32. Breggin PR. La fluvoxamine comme cause de stimulation, de manie et d'agressivité : analyse critique de l'étiquette approuvée par la FDA. *International Journal of Risk & Safety Medicine*. 2001 ; 14 : 71-86.
33. Antidépresseurs et violence : les chiffres, RxISK. 17 août 2015. <https://rxisk.org/antidepressants-and-violence-the-numbers/>: RxISK; 2022.
34. Healy D, Herxheimer A, Menkes DB. Antidépresseurs et violence : problèmes à l'interface de la médecine et du droit. *PLoS Med*. 2006;3(9):e372.
35. Lucire Y, Crotty C. Homicides liés à l'akathisie induite par les antidépresseurs associés à des mutations décroissantes dans les gènes métabolisants de la famille CYP450. *Pharmgenomics Pers Med*. 2011;4:65-81.
36. Healy D. Éléments de preuve concernant les risques de suicide liés aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. *Psychother Psychosom*. 2003;72(2):71-9.
37. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA et al. Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et effets indésirables : une revue narrative. *Neurol Int*. 2021;13(3):387-401.

38. Molero Y, Lichtenstein P, Zetterqvist J, Gumpert CH, Fazel S. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et crimes violents : une étude de cohorte. *PLoS Med.* 2015;12(9):e1001875.
39. Bielefeldt A, Danborg PB, Gøtzsche PC. Précurseurs de la suicidalité et de la violence sous antidépresseurs : revue systématique des essais chez des volontaires adultes sains. *JR Soc Med.* 2016;109(10):381-92.
40. Bielefeldt A, Danborg PB, Gotzsche PC. Revue systématique des effets indésirables des antidépresseurs dans les études menées auprès de volontaires sains. Vienne : Centre Cochrane nordique, Danemark ; 2015.
41. Davies J, Read J. Une revue systématique de l'incidence, de la gravité et de la durée des effets du sevrage des antidépresseurs : les lignes directrices sont-elles fondées sur des preuves ? *Addict Behav.* 2019;97:111-21.
42. Lau T, Horschitz S, Berger S, Bartsch D, Schloss P. Internalisation du transporteur de sérotonine induite par les antidépresseurs dans les neurones sérotoninergiques. *FASEB J.* 2008;22:1702-14.
43. Renoir T. Syndrome d'arrêt du traitement antidépresseur par inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine : revue des données cliniques et des mécanismes possibles impliqués. 4. 2013(45).
44. Tiller JW. Dépression et anxiété. *Med J Aust.* 2013;199(S6):S28-31.
45. Lam NSK, Long XX, Li X, Saad M, Lim F, Doery JC, et al. Utilisation potentielle du folate et de ses dérivés dans le traitement des troubles psychiatriques : une revue systématique. *Biomed Pharmacother.* 2022;146:112541.
46. Hoepner CT, McIntyre RS, Papakostas GI. Impact de la supplémentation et des interventions nutritionnelles sur les processus pathogènes des troubles de l'humeur : une revue des données probantes. *Nutrients.* 2021;13(3). Stahl SM. L-Méthylfolate : une vitamine pour vos monoamines. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 2008;69(9):1352-3.
- 47.
48. Bender A, Hagan KE, Kingston N. L'association entre le folate et la dépression : une méta-analyse. *J Psychiatr Res.* 2017;95:9-18.
49. Ramos MI, Allen LH, Mungas DM, Jagust WJ, Haan MN, Green R, et al. Un faible taux de folate est associé à une altération des fonctions cognitives et à la démence dans l'étude sur le vieillissement des Latino-Américains de la région de Sacramento. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(6):1346-52.
50. Reynolds EH, Preece JM, Bailey J, Coppen A. Carence en folate dans la maladie dépressive. *Br J Psychiatry.* 1970;117(538):287-92.
51. Shelton RC, Sloan Manning J, Barrentine LW, Tipa EV. Évaluation des effets du l-méthylfolate dans la prise en charge de la dépression : résultats d'un essai clinique en situation réelle. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2013;15(4).
52. Fava M. Augmentation des antidépresseurs par l'ajout de folate : une perspective clinique. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 10:4-7.
53. Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N. La méthylénététrahydrofolate réductase thermolabile : un facteur de risque héréditaire de maladie coronarienne. *Am J Hum Genet.* 1991;48(3):536-45.
54. de Bree A, Verschuren WM, Bjørke-Monsen AL, van der Put NM, Heil SG, Trijbels FJ, et al. Effet de la mutation 677C→T de la méthylénététrahydrofolate réductase sur les relations entre l'apport en folate et les concentrations plasmatiques de folate et d'homocystéine dans un échantillon de population générale. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(3):687-93.
55. Liew SC, Gupta ED. Polymorphisme C677T de la méthylénététrahydrofolate réductase (MTHFR) : épidémiologie, métabolisme et maladies associées. *Eur J Med Genet.* 2015;58(1):1-10.
56. Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Polymorphismes génétiques de la méthylénététrahydrofolate réductase (MTHFR) et troubles psychiatriques : une revue HuGE. *Am J Epidemiol.* 2007;165(1):1-13.
57. El-Hadidy MA, Abdeen HM, Abd El-Aziz SM, Al-Harrass M. Polymorphisme du gène MTHFR et âge d'apparition de la schizophrénie et du trouble bipolaire. *Biomed Res Int.* 2014;2014:318483.

58. Hu CY, Qian ZZ, Gong FF, Lu SS, Feng F, Wu YL, et al. Susceptibilité au polymorphisme de la méthylénetétrahydrofolate réductase (MTHFR) à la schizophrénie et au trouble bipolaire : une méta-analyse mise à jour. *J Neural Transm (Vienne)*. 2015;122(2):307-20.
59. Stengler M. Le rôle du folate et des polymorphismes MTHFR dans le traitement de la dépression. *Altern. Ther. Health Med.* 2021;27(2):53-7.
60. Wu YL, Ding XX, Sun YH, Yang HY, Chen MJ, Zhao X, et al. Association entre MTHFR C677T Polymorphisme et dépression : une méta-analyse actualisée de 26 études. *Prog Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2013;46:78-85.
61. Lok A, Bockting CLH, Koeter MWJ, Snieder H, Assies J, Mocking RJT, et al. L'interaction entre le polymorphisme MTHFR C677T et les événements traumatisques de l'enfance prédit la dépression. *Psychiatrie translationnelle*. 2013;3(7):e288-e.
62. Bottiglieri T. Homocystéine, folate, méthylation et métabolisme des monoamines dans la dépression. *Journal de neurologie, neurochirurgie et psychiatrie*. 2000;69(2):228-32.
63. Kim J, Kim H, Lee H, Kim J, Kang H, Kim S, et al. Prédiction du risque suicidaire en fonction des taux de folate sérique chez les patients dépressifs recevant une pharmacothérapie par étapes. *Front Psychiatry*. 2021;2021 2 déc.;12(747228).
64. Yan J, Liu Y, Cao L, Zheng Y, Li W, Huang G. Association entre la durée de la supplémentation en acide folique pendant la grossesse et le risque de dépression post-partum. *Nutrients*. 2017;9(11).
65. Pan LA, Martin P, Zimmer T, Segretili AM, Kassiff S, Mckain BW, et al. Troubles neurométaboliques : anomalies potentiellement traitables chez les patients souffrant de dépression réfractaire au traitement et de comportements suicidaires. *American Journal of Psychiatry*. 2017;174(1):42-50.
66. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A, et al. Le méthylfolate comme traitement adjuvant de la dépression majeure résistante aux ISRS : résultats de deux essais randomisés, en double aveugle, parallèles et séquentiels. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169(12):1267-74.
67. Zajecka JM, Fava M, Shelton RC, Barrentine LW, Young P, Papakostas GI. Efficacité, sécurité et tolérance à long terme du L-méthylfolate de calcium 15 mg en association avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : une étude ouverte de 12 mois faisant suite à une étude aiguë contrôlée par placebo. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(5):654-60.
68. Ginsberg LD, Oubre AY, Daoud YA. L-méthylfolate associé à un ISRS ou un IRSN dès l'initiation du traitement comparé à une monothérapie par ISRS ou IRSN dans un épisode dépressif majeur. *Innov Clin Neurosci*. 2011;8(1):19-28.
69. Altaf R GI, Rubino K, Nemec EC 2nd. Folate comme traitement adjuvant aux ISRS/IRSN pour le trouble dépressif majeur : revue systématique et méta-analyse. *Complement Ther Med*. 2021;2021 Sep(61).
70. Wimalawansa SJ. Bases physiologiques de l'utilisation de la vitamine D pour améliorer la santé. *Biomedicines*. 2023;11:1542.
71. Holick MF. Carence en vitamine D. *N. Engl. J. Med.* 2002;357:266-81.
72. Brandi ML. Indications sur l'utilisation de la vitamine D et des métabolites de la vitamine D dans les phénotypes cliniques.
73. Cas cliniques. Métabolisme osseux minier. *2010;7(3):243-50*.
74. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Carence en vitamine D et dépression chez l'adulte : revue systématique et méta-analyse. *Br. J Psychiatry*. 2013;202:100-7.
75. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution du récepteur de la vitamine D et de la 1 alpha-hydroxylase dans le cerveau humain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21-30.
76. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Féron F. La vitamine D, un neuro-immunomodulateur : implications pour les maladies neurodégénératives et auto-immunes. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34 Suppl 1:S265-77.
77. Kouba BR, Camargo A, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Base moléculaire sous-jacente au potentiel thérapeutique de la vitamine D pour le traitement de la dépression et de l'anxiété. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13).

77. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, et al. Identification à grande échelle par modélisation moléculaire et par microréseaux de gènes cibles directs de la 1,25-dihydroxyvitamine D3. *Mol Endocrinol*. 2005;19(11):2685-95.
78. Obradovic D, Gronemeyer H, Lutz B, Rein T. Interactions entre la vitamine D et les glucocorticoïdes dans les cellules de l'hippocampe. *J Neurochem*. 2006;96(2):500-9.
79. Bigman G. Métabolites de la vitamine D, D(3) et D(2), et leurs associations indépendantes avec les symptômes de dépression chez les adultes aux États-Unis. *Nutr Neurosci*. 2022;25(4):648-56.
80. Tan Q, Liu S, Chen D. Faible statut en vitamine D et risque de dépression maternelle : une méta-analyse dose-réponse d'études observationnelles. *Public Health Nutr*. 2021;24(8):2161-70.
81. Aghajafari F, Letourneau N, Mahinpey N, Cosic N, Giesbrecht G. Carence en vitamine D et dépression anténatale et post-partum : une revue systématique. *Nutrients*. 2018;10(4).
82. Yuan J, Chen T, Lei Y, Wei S, Yu P, Cao Y, et al. Analyse de l'association entre le niveau de vitamine D et la dépression chez les femmes en périmenopause : un protocole de revue systématique et de méta-analyse. *Médecine (Baltimore)*. 2020;99(21):e20416.
83. Glabska D, Kolota A, Lachowicz K, Skolmowska D, Stachon M, Guzek D. L'influence de l'apport et du statut en vitamine D sur la santé mentale des enfants : une revue systématique. *Nutrients*. 2021;13(3).
84. Alavi NM, Khademalhoseini S, Vakili Z, Assarian F. Effet de la supplémentation en vitamine D sur la dépression chez les patients âgés : un essai clinique randomisé. *Clin. Nutr.* 2019;38(5):2065-70.
85. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AM. Supplémentation en vitamine D pour réduire la dépression chez l'adulte : méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. *Nutrition*. 2015;31(3):421-9.
86. Lázaro Tomé A, Reig Cebriá MJ, González-Teruel A, Carbonell-Asins JA, Cañete Nicolás C, Hernández-Viadel M. Efficacité de la vitamine D dans le traitement de la dépression : une revue systématique et une méta-analyse. *Actas Esp Psiquiatr*. 2021;49(1):12-23.
87. Musazadeh V, Keramati M, Ghalichi F, Kavyani Z, Ghoreishi Z, Alras KA et al. La vitamine D protège contre la dépression : données probantes issues d'une méta-analyse générale sur des méta-analyses interventionnelles et observationnelles. *Pharmacol Rés*. 2023;187:106605.
88. Vellekkatt F, Menon V. Efficacité de la supplémentation en vitamine D dans la dépression majeure : une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. *J Postgrad Med*. 2019;65(2):74-80.
89. Xie F, Huang T, Lou D, Fu R, Ni C, Hong J, et al. Effet de la supplémentation en vitamine D sur l'incidence et le pronostic de la dépression : une méta-analyse actualisée basée sur des essais contrôlés randomisés. *Front Public Health*. 2022;10:903547.
90. Srifuengfung M, Srifuengfung S, Pummangura C, Pattanaseri K, Oon-Arom A, Srisurapanont M. Efficacité et acceptabilité des suppléments de vitamine D chez les patients déprimés : revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. *Nutrition*. 2023 ;108 :111968.
91. Reddy P, Edwards LR. Supplémentation en magnésium en cas de carence en vitamine D. *Am. J. Ther*. 2019;26:e124-e32.
92. Schwalfenberg GK. Vitamines K1 et K2 : le groupe émergent de vitamines nécessaires à la santé humaine. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2017;2017:6254836.
93. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiewicz J, Płudowski P, Jones G. Toxicité de la vitamine D - Une perspective clinique. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:550.
94. Vieth R. Pourquoi les besoins optimaux en vitamine D3 sont probablement beaucoup plus élevés que ce qui est officiellement recommandé pour les adultes. *J Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2004;89-90(1-5):575-9.
95. Cadegiani FA. Rémission d'une myasthénie grave après un traitement à forte dose de vitamine D. *Am. J. Case. Rep*. 2016;17:51-4.
96. McCullough P, Amend J. Résultats de l'administration orale quotidienne de jusqu'à 60 000 unités internationales (UI) de vitamine D3 pendant 2 à 6 ans chez 3 hommes adultes. *J Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2017;173:308-12.

97. McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Administration orale quotidienne de vitamine D3 à des doses de 5 000 à 50 000 unités internationales par jour chez des patients hospitalisés de longue durée : enseignements tirés d'une expérience de sept ans. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;189:228-39.
98. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparaison de la supplémentation en vitamine D2 et en vitamine D3 pour augmenter le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D : revue systématique et méta-analyse. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1357-64.
99. Amon U, Yaguboglu R, Ennis M, Holick MF, Amon J. Données de sécurité chez les patients atteints de maladies auto-immunes Maladies survenues pendant un traitement à fortes doses de vitamine D3 selon le « protocole de Coimbra ». *Nutriments.* 2022;14(8).
100. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC, Gutierrez M, Silva JJ, Torres LD, et al. Étude pilote évaluant l'effet de l'administration prolongée de fortes doses quotidiennes de vitamine D sur l'évolution clinique du vitiligo et du psoriasis. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):222-34.
101. Dell'Osso L, Del Grande C, Gesi C, Carmassi C, Musetti L. Un nouveau regard sur un vieux médicament : Effets neuroprotecteurs et potentiels thérapeutiques des sels de lithium. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1687-703.
102. Szklarska D, Rzymski P. Le lithium est-il un micronutrisent ? De l'activité biologique et de l'observation épidémiologique à l'enrichissement des aliments. *Biol Trace Elem Res.* 2019;189(1):18-27.
103. Schrauzer GN. Lithium : occurrence, apports alimentaires, caractère nutritionnel essentiel. *J Am Coll Nutr.* 2002;21(1):14-21.
104. Devadason P. L'otate de lithium a-t-il un rôle à jouer en psychiatrie ? *Aust NZJ Psychiatry.* 2018;52(12):1107-8.
105. Ohgami H, Terao T, Shiotsuki I, Ishii N, Iwata N. Teneurs en lithium dans l'eau potable et risque de suicide. *Br J Psychiatry.* 2009;194(5):464-5; discussion 46.
106. Kugimiya T, Ishii N, Kohno K, Kanehisa M, Hatano K, Hirakawa H, et al. Lithium dans l'eau potable et prévention du suicide : la plus grande étude épidémiologique nationale du Japon. *Bipolar Disord.* 2021;23(1):33-40.
107. Araya P, Martínez C, Barros J. Le lithium dans l'eau potable comme politique publique de prévention du suicide : pertinence et considérations. *Front Public Health.* 2022;10:805774.
108. Kapusta ND, Mossaheb N, Etzersdorfer E, Hlavin G, Thau K, Willeit M, et al. Lithium dans la boisson Eau et mortalité par suicide. *Br J Psychiatry.* 2011;198(5):346-50.
109. Memon A, Rogers I, Fitzsimmons S, Carter B, Strawbridge R, Hidalgo-Mazzei D, et al. Association entre le lithium naturellement présent dans l'eau potable et les taux de suicide : revue systématique et méta-analyse d'études écologiques. *Br J Psychiatry.* 2020;217(6):667-78.
110. Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NN, Jørgensen LF, Kristiansen SM, Vouthkova D, et al. Association du lithium dans l'eau potable avec l'incidence de la démence. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(10):1005-10.
111. Marmol F. Lithium : troubles bipolaires et maladies neurodégénératives. Mécanismes cellulaires possibles. mécanismes des effets thérapeutiques du lithium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(8):1761-71.
112. Young W. Revue des effets du lithium sur le cerveau et le sang. *Cell Transplant.* 2009;18(9):951-75.
113. Pacholko AG, Bekar LK. Les différentes pharmacocinétiques de l'otate de lithium expliquent pourquoi il est plus Puissant, efficace et moins toxique que le carbonate de lithium dans un modèle murin de manie. *J Psychiatr Res.* 2023;164:192-201.
114. Pacholko AG, Bekar LK. L'otate de lithium : une option supérieure pour la thérapie au lithium ? *Brain Behav.* 2021;11(8):e2262.
115. Murbach TS, Glavits R, Endres JR, Hirka G, Vértesi A, Béres E, et al. Une évaluation toxicologique de orotate de lithium. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2021;124:104973.

116. Schrauzer GN, de Vroey E. Effets d'une supplémentation nutritionnelle en lithium sur l'humeur. Une étude avec placebo-étude contrôlée auprès d'anciens consommateurs de drogues. *Biol Trace Elem Res.* 1994;40(1):89-101.
117. Nunes MA, Viel TA, Buck HS. Le traitement par microdoses de lithium a stabilisé les troubles cognitifs chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10(1):104-7.
118. Zarse K, Terao T, Tian J, Iwata N, Ishii N, Ristow M. L'absorption de lithium à faible dose favorise la longévité chez l'homme et les métazoaires. *Eur J Nutr.* 2011;50(5):387-9.
119. Alanazi HH, Elfaki E. Le rôle immunomodulateur de *Withania somnifera* (L.) Dunal dans les maladies inflammatoires. *Front Pharmacol.* 2023;14:1084757.
120. Mukherjee PK, Banerjee S, Biswas S, Das B, Kar A, Katiyar CK. *Withania somnifera* (L.) Dunal-Perspectives modernes d'un ancien Rasayana de l'Ayurveda. *J Ethnopharmacol.* 2021;264:113157.
121. Lopresti AL, Smith SJ, Malvi H, Kodgule R. Une étude sur les effets anti-stress et Actions pharmacologiques d'un extrait d'ashwagandha (*Withania somnifera*) : une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. *Medicine (Baltimore)*. 2019 ;98(37):e17186.
122. Salve J, Pate S, Debnath K, Langade D. Effets adaptogènes et anxiolytiques de l'extrait de racine d'ashwagandha chez les adultes en bonne santé : une étude clinique en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo. *Cureus.* 2019;11(12):e6466.
123. Gopukumar K, Thanawala S, Somepalli V, Rao TSS, Thamatam VB, Chauhan S. Efficacité et innocuité de l'extrait de racine d'ashwagandha sur les fonctions cognitives chez des adultes sains et stressés : une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021:8254344.
124. Chandrasekhar K, Kapoor J, Anishetty S. Étude prospective, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur l'innocuité et l'efficacité d'un extrait à spectre complet et à haute concentration de racine d'ashwagandha pour réduire le stress et l'anxiété chez l'adulte. *Indian J Psychol Med.* 2012;34(3):255-62.
125. Remenapp A, Coyle K, Orange T, Lynch T, Hooper D, Hooper S, et al. Efficacité de *Withania* Effets de la supplémentation en somnifera sur la cognition et l'humeur chez l'adulte. *J Ayurveda Integr Med.* 2022;13(2):100510.
126. Chengappa KN, Bowie CR, Schllicht PJ, Fleet D, Brar JS, Jindal R. Étude adjuvante randomisée contrôlée par placebo d'un extrait de *Withania somnifera* pour le dysfonctionnement cognitif dans le trouble bipolaire. *J Clin Psychiatry.* 2013;74(11):1076-83.
127. Akhgarjand C, Asoudeh F, Bagheri A, Kalantar Z, Vahabi Z, Shab-Bidar S, et al. Fait La supplémentation en ashwagandha a-t-elle un effet bénéfique sur la gestion de l'anxiété et du stress ? Une revue systématique et une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. *Phytother Res.* 2022;36(11):4115-24.
128. Vyazovskiy VV, Delogu A. Sommeil NREM et sommeil REM : rôles complémentaires dans la récupération après Éveil. *Neuroscientifique.* 2014;20(3):203-19.
129. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National Sleep Recommandations de la Fondation concernant la durée du sommeil : méthodologie et résumé des résultats. *Santé du sommeil.* 2015;1(1):40-3.
130. Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, Albert SM, Avidan A, Daly FJ, et al. Recommandations de la National Sleep Foundation sur la qualité du sommeil : premier rapport. *Sleep Health.* 2017;3(1):6-19.
131. Cheah KL, Norhayati MN, Husniati Yaacob L, Abdul Rahman R. Effet de l'Ashwagandha (*Withania somnifera*) sur le sommeil : une revue systématique et une méta-analyse. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257843.
132. Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Durée de sommeil courte et résultats en matière de santé : une revue systématique, une méta-analyse et une méta-régression. *Sleep Med.* 2017;32:246-56.

133. Nabavi SF, Bilotto S, Russo GL, Orhan IE, Habtemariam S, Daglia M, et al. Oméga-3 Acides gras polyinsaturés et cancer : leçons tirées des essais cliniques. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34(3):359-80.
134. Blasbalg TL, Hibbeln JR, Ramsden CE, Majchrzak SF, Rawlings RR. Modifications de la consommation de Acides gras oméga-3 et oméga-6 aux États-Unis au cours du XXe siècle. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(5):950-62.
135. Simopoulos AP. Importance du rapport acides gras oméga-6/oméga-3 dans les maladies cardiovasculaires et autres maladies chroniques. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008;233(6):674-88.
136. Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J, Uutela A, Haukkala A, Viinamäki H et al. Poisson consommation et symptômes dépressifs dans la population générale en Finlande. *Psychiatr Serv.* 2001;52(4):529-31.
137. Bountziouka V, Polychronopoulos E, Zeimbekis A, Papaventou E, Ladoukaki E, Papairakleous N, et al. La consommation de poisson à long terme est associée à des symptômes dépressifs moins sévères chez les hommes et les femmes âgés : l'étude épidémiologique MEDIS (MEDiterranean ISlands Elderly). *J Aging Health.* 2009;21(6):864-80.
138. Suominen-Taipale AL, Partonen T, Turunen AW, Männistö S, Jula A, Verkasalo PK. Poisson Consommation et acides gras polyinsaturés oméga-3 en relation avec les épisodes dépressifs : une analyse transversale. *PLoS One.* 2010;5(5):e10530.
139. Grossi G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, et al. Rôle des acides gras oméga-3 dans le traitement des troubles dépressifs : une méta-analyse exhaustive d'essais cliniques randomisés. *PloS ONE.* 2014;9:e96905.
140. Appleton KM, Voytas PD, Sallis HM, Dawson S, Ness AR, Churchill R, et al. Acides gras oméga-3 pour la dépression chez l'adulte. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):Cd004692.
141. Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Keshavarz SA, Hosseini M, Djazayery A, Amini H, et al. Comparaison des effets thérapeutiques de l'acide gras oméga-3 acide eicosapentaénoïque et de la fluoxétine, séparément et en association, dans le trouble dépressif majeur. *Aust NZJ Psychiatry.* 2008;42(3):192-8.
142. Jazayeri S, Keshavarz SA, Tehrani-Doost M, Djalali M, Hosseini M, Amini H, et al. Effets de l'acide eicosapentaénoïque et de la fluoxétine sur les concentrations plasmatiques de cortisol, d'interleukine-1 $\beta$  et d'interleukine-6 sériques chez les patients atteints de trouble dépressif majeur. *Psychiatry Res.* 2010;178(1):112-5.
143. Gabbay V, Freed RD, Alonso CM, Senger S, Stadterman J, Davison BA, et al. Une étude en double aveugle Essai contrôlé par placebo des acides gras oméga-3 en monothérapie pour la dépression chez les adolescents. *J Clin Psychiatry.* 2018;79(4).
144. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramaniepillai M, et al. Efficacité des AGPI oméga-3 dans Dépression : une méta-analyse. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):190.
145. Song C, Shieh CH, Wu YS, Kalueff A, Gaikwad S, Su KP. Le rôle des acides gras polyinsaturés oméga-3, l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque, dans le traitement de la dépression majeure et de la maladie d'Alzheimer : agissent-ils séparément ou en synergie ? *Prog Lipid Res.* 2016;62:41-54.
146. Eby GA, III, Eby KL. Magnésium pour la dépression résistante au traitement : une revue et une hypothèse. Hypothèses médicales. 2010;74(4):649-60.
147. Murck H. Magnésium et troubles affectifs. *Nutr Neurosci.* 2002;5(6):375-89.
148. Murck H. Kétamine, magnésium et dépression majeure – de la pharmacologie à la physiopathologie et retour. *J Psychiatr. Res.* 2013;47(7):955-65.
149. Górska N, Ślupski J, Szałach Ł P, Włodarczyk A, Szarmach J, Jakuszko-Wojten K, et al. Magnésium et kétamine dans le traitement de la dépression. *Psychiatr Danub.* 2019;31(Suppl 3):549-53.

150. Yu X, Guan PP, Zhu D, Liang YY, Wang T, Wang ZY, et al. Les ions magnésium inhibent l'expression du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  et l'activité de la  $\gamma$ -sécrétase par un mécanisme dépendant de la protéine  $\beta$ -amyloïde chez les souris transgéniques APP/PS1. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:172.
151. Veronese N, Pizzol D, Smith L, Dominguez LJ, Barbagallo M. Effet du magnésium Supplémentation sur les paramètres inflammatoires : une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. *Nutrients.* 2022;14(3).
152. Langley WF, Mann D. Carence en magnésium du système nerveux central. *Arch Intern Med.* 1991;151(3):593-6.
153. Chutkow JG. Métabolisme du magnésium dans le système nerveux central. Relation entre les concentrations de magnésium dans le liquide céphalo-rachidien et le cerveau en cas de carence en magnésium. *Neurologie.* 1974;24(8):780-7.
154. Derom ML, Sayón-Orea C, Martínez-Ortega JM, Martínez-González MA. Magnésium et dépression : une revue systématique. *Nutr Neurosci.* 2013;16(5):191-206.
155. You HJ, Cho SE, Kang SG, Cho SJ, Na KS. Diminution des taux de magnésium sérique dans la dépression : une Revue systématique et méta-analyse. *Nord J Psychiatry.* 2018;72(7):534-41.
156. Tarleton EK, Kennedy AG, Rose GL, Crocker A, Littenberg B. L'association entre le sérum Niveaux de magnésium et dépression dans une population adulte de soins primaires. *Nutrients.* 2019;11(7).
157. Banki CM, Arató M, Kilts CD. Études aminergiques et cations du liquide céphalo-rachidien dans le suicide. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;487:221-30.
158. Tao MH, Liu J, Cervantes D. Association entre l'apport en magnésium et la cognition chez les personnes âgées américaines : Enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES) 2011 à 2014. *Alzheimers Dement (NY).* 2022;8(1):e12250.
159. Sun C, Wang R, Li Z, Zhang D. Apport alimentaire en magnésium et risque de dépression. *J Affect Disord.* 2019;246:627-32.
160. Wang H, Jin M, Xie M, Yang Y, Xue F, Li W, et al. Rôle protecteur de la supplémentation en antioxydants contre la dépression et l'anxiété : une méta-analyse d'essais cliniques randomisés. *J Affect. Disord.* 2023;323:264-79.
161. Tarleton EK, Littenberg B, MacLean CD, Kennedy AG, Daley C. Rôle du magnésium Supplémentation dans le traitement de la dépression : un essai clinique randomisé. *PloS ONE.* 2017;12(6):e0180067.
162. Afsharfar M, Shahraki M, Shakiba M, Asbaghi O, Dashipour A. Les effets du magnésium Effets de la supplémentation sur le taux sérique de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et l'état dépressif chez les patients souffrant de dépression. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2021;42:381-6.
163. Saba S, Faizi F, Sepandi M, Nehrir B. Effet d'une supplémentation en magnésium à court terme sur l'anxiété, la dépression et la qualité du sommeil chez les patients après une chirurgie à cœur ouvert. *Magnes. Res.* 2022;35(2):62-70.
164. Barragán-Rodríguez L, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Efficacité et sécurité des Supplémentations en magnésium dans le traitement de la dépression chez les personnes âgées atteintes de diabète de type 2 : un essai randomisé équivalent. *Magnes Res.* 2008;21(4):218-23.
165. Mehdi SM, Atlas SE, Qadir S, Musselman D, Goldberg S, Woolger JM, et al. Double aveugle, Étude croisée randomisée comparant la perfusion intraveineuse de sulfate de magnésium à une perfusion de dextrose à 5 % sur les symptômes dépressifs chez les adultes atteints de dépression résistante au traitement. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2017;71(3):204-11.
166. Ryszewska-Pokraśniewicz B, Mach A, Skalski M, Januszko P, Wawrzyniak ZM, Poleszak E et al. Effets de la supplémentation en magnésium sur la dépression unipolaire : une étude contrôlée par placebo et un examen de l'importance du dosage et du statut en magnésium dans la réponse thérapeutique. *Nutriments.* 2018;10(8).

167. Rylander R. Biodisponibilité des sels de magnésium - Une revue. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*. 2014;4:57-9.
168. McKee JA, Brewer RP, Macy GE, Phillips-Bute B, Campbell KA, Borel CO, et al. Analyse de la biodisponibilité cérébrale du sulfate de magnésium administré par voie périphérique : une étude chez l'homme présentant une lésion cérébrale aiguë et une hypermagnésémie induite prolongée. *Crit Care Med*. 2005;33(3):661-6.
169. Fuchs-Buder T, Tramèr MR, Tassonyi E. Passage du magnésium intraveineux dans le liquide céphalo-rachidien sulfate chez les patients neurochirurgicaux. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1997;9(4):324-8.
170. Uysal N, Kizildag S, Yuce Z, Guvendi G, Kandis S, Koc B et al. Chronologie (biodisponibilité) de Composés de magnésium en heures : Quel composé de magnésium est le plus efficace ? Recherche sur les oligo-éléments biologiques. 2018.
171. Li W, Yu J, Liu Y, Huang X, Abumaria N, Zhu Y, et al. L'élévation du magnésium cérébral prévient la perte synaptique et inverse les déficits cognitifs dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer. *Molecular Brain*. 2014;7:65.
172. Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, Huang C, Zhang L, Li B, et al. Amélioration de l'apprentissage et de la mémoire par l'élévation du magnésium cérébral. *Neuron*. 2010;65(2):165-77.
173. Sadir S, Tabassum S, Emad S, Liaquat L, Batool Z, Madiha S, et al. Effets neurocomportementaux et biochimiques de la supplémentation en chlorure de magnésium ( $MgCl_2$ ), sulfate de magnésium ( $MgSO_4$ ) et L-thréonate de magnésium ( $MgT$ ) chez le rat : une étude comparative dépendante de la dose. *Pak J Pharm Sci*. 2019;32(1(Supplémentaire)):277-83.
174. Sun Q, Weinger JG, Mao F, Liu G. Régulation de la densité synaptique structurelle et fonctionnelle par L-thréonate par modulation de la concentration intraneuronale de magnésium. *Neuropharmacologie*. 2016;108:426-39.
175. Zhang C, Hu Q, Li S, Dai F, Qian W, Hewlings S, et al. A Magtein®, L-thréonate de magnésium, - Une formule à base de nutriments améliore les fonctions cognitives cérébrales chez les adultes chinois en bonne santé. *Nutrients*. 2022;14(24).
176. Liu G, Weinger JG, Lu ZL, Xue F, Sadeghpour S. Efficacité et sécurité du MMFS-01, une synapse Amélioration de la densité, pour le traitement des troubles cognitifs chez les personnes âgées : un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. *J Alzheimers Dis*. 2016;49(4):971-90.
177. Wang J, Um P, Dickerman BA, Liu J. Zinc, Magnésium, Sélénium et Dépression : un examen des preuves, des mécanismes potentiels et des implications. *Nutrients*. 2018;10(5).
178. Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, Goldberger K, Harimoto T, Lanctôt KL. Le zinc dans la dépression : une méta-analyse. *Biol Psychiatrie*. 2013;74(12):872-8.
179. Crayton JW, Walsh WJ. Taux élevés de cuivre sérique chez les femmes ayant des antécédents de post-partum dépression. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2007;21:17-21.
180. Lai J, Moxey A, Nowak G, Vashum K, Bailey K, McEvoy M. Efficacité de la supplémentation en zinc dans la dépression : revue systématique des essais contrôlés randomisés. *J Affect Disord*. 2012;136(1-2):e31-e9.
181. Willis MS, Monaghan SA, Miller ML, McKenna RW. Carence en cuivre induite par le zinc. Rapport de Trois cas initialement diagnostiqués lors d'un examen de la moelle osseuse. *Am. J. Clin. Pathol*. 2005;123:125- 31.
182. Cardinali DP, Srinivasan V, Brzezinski A, Brown GM. La mélatonine et ses analogues dans l'insomnie et la dépression. *J Pineal Res*. 2012;52(4):365-75.
183. Brezezinski A. La mélatonine chez l'homme. *New England Journal of Medicine*. 1997;336.
184. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitrner A, et al. Troubles du sommeil et rythmes de mélatonine chez les personnes âgées. *BMJ*. 1994;309(6948):167.

185. Minich DM, Henning M, Darley C, Fahoum M, Schuler CB, Frame J. La mélatonine est-elle le « prochain » « La vitamine D » ? : Un examen des connaissances scientifiques émergentes, des utilisations cliniques, de l'innocuité et des compléments alimentaires. *Nutriments*. 2022;14(19).
186. Takaesu Y. Rythme circadien dans le trouble bipolaire : revue de la littérature. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018;72(9):673-82.
187. Tonon AC, Constantino DB, Amando GR, Abreu AC, Francisco AP, de Oliveira MAB, et al. Les troubles du sommeil, l'activité circadienne et l'exposition nocturne à la lumière caractérisent un risque élevé de dépression et la dépression actuelle chez les adolescents. *Sleep*. 2022;45(7).
188. Emens J, Lewy A, Kinzie JM, Arntz D, Rough J. Décalage circadien dans la dépression majeure trouble. *Psychiatry Res*. 2009;168(3):259-61.
189. Germain A, Kupfer DJ. Perturbations du rythme circadien dans la dépression. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(7):571-85.
190. McIntyre IM, Burrows GD, Norman TR. Suppression de la mélatonine plasmatique par une dose unique de la benzodiazépine alprazolam chez l'homme. *Biol Psychiatry*. 1988;24(1):108-12.
191. McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Altérations de la mélatonine plasmatique et Cortisol après administration d'alprazolam le soir chez l'homme. *Chronobiol Int*. 1993;10(3):205-13.
192. Ali T, Rahman SU, Hao Q, Li W, Liu Z, Ali Shah F, et al. La mélatonine prévient la neuroinflammation et soulage la dépression en atténuant l'altération de l'autophagie par la régulation de FOXO3a. *J Pineal Res*. 2020;69(2):e12667.
193. Singh SP, Singh V, Kar N. Efficacité de l'agomélatine dans le trouble dépressif majeur : méta-analyse et évaluation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15(3):417-28.
194. Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G. Une revue systématique et actualisée sur l'antidépresseur agomélatine axée sur sa modulation mélatoninergique. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):287-304.
195. Revell VL, Burgess HJ, Gazda CJ, Smith MR, Fogg LF, Eastman CI. Avancer les rythmes circadiens humains avec la mélatonine l'après-midi et la lumière vive intermittente le matin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):54-9.
196. Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N, et al. La thérapie par la lumière vive dans le traitement des troubles de l'humeur. *Neuropsychobiology*. 2011;64(3):152-62.
197. Swanson LM, Raglan GB. Interventions circadiennes comme thérapies complémentaires aux thérapies cognitivo-comportementales Traitement de l'insomnie. *Sleep Med Clin*. 2023;18(1):21-30.
198. Killgore WD, Vanuk JR, Shane BR, Weber M, Bajaj S. Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, de l'exposition à la lumière bleue sur le sommeil et la récupération de la structure, de la fonction et de la cognition cérébrales après un traumatisme crânien léger. *Neurobiology of Disease*. 2020;134:104679.
199. Goel N, Terman M, Terman JS, Macchi MM, Stewart JW. Essai contrôlé de lumière vive et ions d'air négatifs pour la dépression chronique. *Psychol Med*. 2005;35(7):945-55.
200. Oren DA, Wisner KL, Spinelli M, Epperson CN, Peindl KS, Terman JS, et al. Essai ouvert de luminothérapie matinale pour le traitement de la dépression anténatale. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):666-9.
201. Hester L, Dang D, Barker CJ, Heath M, Mesiya S, Tienabeso T, et al. Vêtements de soirée bleus- Lunettes anti-reflux pour les troubles du sommeil et de l'humeur : une revue systématique. *Chronobiol Int*. 2021;38(10):1375-83.
202. Ramaholimihaso T, Bouazzaoui F, Kaladjian A. La curcumine dans la dépression : mécanismes potentiels de Action et données probantes actuelles - Une revue narrative. *Front Psychiatry*. 2020;11:572533.
203. Ng QX, Koh SSH, Chan HW, Ho CYX. Utilisation clinique de la curcumine dans la dépression : une méta-analyse. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(6):503-8.
204. Fusar-Poli L, Vozza L, Gabbiadini A, Vanella A, Concas I, Tinacci S et al. Curcumine pour la dépression : une méta-analyse. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(15):2643-53.

205. Linde K, Berner MM, Kriston L. Le millepertuis pour la dépression majeure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(4):Cd000448.
206. Apaydin EA, Maher AR, Shanman R, Booth MS, Miles JN, Sorbero ME, et al. Une revue systématique du millepertuis pour le trouble dépressif majeur. *Syst Rev*. 2016;5(1):148.
207. Mazidi M, Shemshian M, Mousavi SH, Norouzy A, Kermani T, Moghiman T, et al. Essai en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo du safran (*Crocus sativus L.*) dans le traitement de l'anxiété et de la dépression. *J Complement Integr Med*. 2016;13(2):195-9.
208. Wang P, Song M, Eliassen AH, Wang M, Fung TT, Clinton SK, et al. Modèles alimentaires optimaux pour prévention des maladies chroniques. *Nat Med*. 2023;29(3):719-28.
209. Hamer JA, Testani D, Mansur RB, Lee Y, Subramaniapillai M, McIntyre RS. Insuline cérébrale Résistance : une cible thérapeutique pour les troubles cognitifs et l'anhédonie dans la dépression. *Exp Neurol*. 2019;315:1-8.
210. Lyra ESNM, Lam MP, Soares CN, Munoz DP, Milev R, De Felice FG. La résistance à l'insuline comme mécanisme pathogène commun entre la dépression et le diabète de type 2. *Front Psychiatry*. 2019;10:57.
211. Rasgon NL, McEwen BS. Résistance à l'insuline : un chaînon manquant enfin résolu. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1648-52.
212. Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. L'insuline dans le cerveau : c'est Implications physiopathologiques pour les états liés à la résistance centrale à l'insuline, au diabète de type 2 et à la maladie d'Alzheimer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:161.
213. Gray SM, Aylor KW, Barrett EJ. Déchiffrer la régulation du transport de l'insuline à travers le cerveau cellule endothéliale. *Diabetologia*. 2017;60(8):1512-21.
214. Hill AS, Sahay A, Hen R. L'augmentation de la neurogenèse hippocampique adulte suffit à réduire l'anxiété et les comportements de type dépression. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(10):2368-78.
215. Norwitz NG, Sethi S, Palmer CM. Le régime céto-gène comme traitement métabolique des maladies mentales. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(5):269-74.
216. Oddo VM, Welke L, McLeod A, Pezley L, Xia Y, Maki P, et al. L'adhésion à un régime méditerranéen est associée à une diminution des symptômes dépressifs chez les adultes américains. *Nutrients*. 2022;14(2).
217. Zhang H, Li M, Mo L, Luo J, Shen Q, Quan W. Association entre les modèles alimentaires occidentaux, les groupes d'aliments typiques et les troubles de santé comportementale : une revue systématique et une méta-analyse mises à jour des études observationnelles. *Nutrients*. 2024;16.
218. Forster JA, McVey Neufeld KA. Axe intestin-cerveau : comment le microbiome influence l'anxiété et la dépression. *Trends in Neurosciences*. 2013;38:305-12.
219. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiété, dépression et microbiome : un rôle pour Peptides intestinaux. *Neurothérapie*. 2018;15:36-59.
220. Sharon G. Le microbiote intestinal humain des personnes atteintes de troubles du spectre autistique favorise les comportements Symptômes chez la souris. *Cell*. 2019;177(6):1600-18.
221. Benton D, Williams C, Brown A. Impact de la consommation d'une boisson lactée contenant un probiotique sur l'humeur et la cognition. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2007;61:355-61.
222. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. Une étude pilote randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'un probiotique sur les symptômes émotionnels du syndrome de fatigue chronique. *Gut Pathogens*. 2009;1:6.
223. Sanada K, Nakajima S, Kurokawa S, Barceló-Soler A, Ikuse D, Hirata A, et al. Microbiote intestinal et trouble dépressif majeur : revue systématique et méta-analyse. *J Affect Disord*. 2020;266:1-13.
224. Thomas R, Aldous J, Forsyth R, Chater A, Williams M. L'influence d'un mélange de probiotiques Effets de *Lactobacillus* et de l'inuline prébiotique sur la durée et la gravité des symptômes chez les personnes atteintes de COVID-19. *Infect. Dis. Diag. Treat*. 2022;5:12.

225. Mao YH, Xu Y, Zhao FS, Wang ZM, Zhao M. Effets protecteurs du glucomannane de konjac sur le microbiome intestinal avec perturbation antibiotique chez la souris. *Carbohydrate Polymers*. 2022;290:119476.
226. Zhang Y, Zhao Y, Yang W, Song G, Zhong P, Ren Y. La complexité structurale du glucomannane de konjac et ses dérivés gouverne la diversité et les résultats du microbiote intestinal. *Carbohydrate Polymers*. 2022;292:119639.
227. de Falco B, Amato M, Lanzotti V. Produits à base de graines de chia : un aperçu. *Phytochemistry Reviews*. 2017;16:745-60.
228. Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, Dahan D, Merrill BD, Yu FB, et al. Les régimes alimentaires ciblant le microbiote intestinal modulent le statut immunitaire humain. *Cell*. 2021;184(16):4137-53.e14.
229. Zhang A, Borhneimer LA, Weaver A, Franklin C, Hai AH, Guz S, et al. Thérapie cognitivo-comportementale pour la dépression et l'anxiété en soins primaires : une revue méta-analytique secondaire utilisant une estimation robuste de la variance dans la métarégression. *J Behav Med*. 2019;42(6):1117-41.
230. Cladder-Micus MB, Speckens AEM, Vrijen JN, AR TD, Becker ES, Spijker J. Basé sur la pleine conscience Thérapie cognitive pour les patients atteints de dépression chronique résistante au traitement : un essai contrôlé randomisé pragmatique. *Depress Anxiety*. 2018;35(10):914-24.
231. Zemestani M, Fazeli Nikoo Z. Efficacité de la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience pour la dépression et l'anxiété comorbid pendant la grossesse : un essai contrôlé randomisé. *Arch Womens Ment Health*. 2020;23(2):207-14.
232. Amick HR, Gartlehner G, Gaynes BN, Forneris C, Asher GN, Morgan LC. Bénéfices et risques comparatifs des antidépresseurs de deuxième génération et des thérapies cognitivo-comportementales dans le traitement initial du trouble dépressif majeur : revue systématique et méta-analyse. *BMJ*. 2015;35:h6019.
233. Spielmans GI, Berman MI, Usitalo AN. Psychothérapie versus antidépresseurs de deuxième génération dans le traitement de la dépression : une méta-analyse. *J Nerv Ment Dis*. 2011;199(3):142-9.
234. Nakagawa A, Mitsuda D, Sado M, Abe T, Fujisawa D, Kikuchi T et al. Efficacité de Thérapie cognitivo-comportementale complémentaire pour la dépression résistante aux médicaments : un essai contrôlé randomisé. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):1126-35.
235. Cuijpers P, Karyotaki E, Eckstain D, Ng MY, Corteselli KA, Noma H, et al. Psychothérapie de la dépression dans différents groupes d'âge : revue systématique et méta-analyse. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(7):694-702.
236. Cacioppo JT, Hughes ME, Waite LJ, Hawkley LC, Thisted RA. La solitude comme facteur de risque spécifique des symptômes dépressifs : analyses transversales et longitudinales. *Psychol Aging*. 2006 ;21(1) :140-51.
237. Domènech-Abella J, Lara E, Rubio-Valera M, Olaya B, Moneta MV, Rico-Uribe LA, et al. Solitude et dépression chez les personnes âgées : le rôle du réseau social. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2017;52(4):381-90.
238. Taylor HO, Taylor RJ, Nguyen AW, Chatters L. Isolement social, dépression et détresse psychologique chez les personnes âgées. *J Aging Health*. 2018;30(2):229-46.
239. Matthews T, Danese A, Wertz J, Odgers CL, Ambler A, Moffitt TE et al. Isolement social, Solitude et dépression chez les jeunes adultes : une analyse génétique comportementale. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016;51(3):339-48.
240. de Oliveira GD, Oancea SC, Nucci LB, Vogeltanz-Holm N. L'association entre physique activité et dépression chez les individus résidant au Brésil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018;53(4):373-83.
241. Stubbs B, Koyanagi A, Schuch FB, Firth J, Rosenbaum S, Veronese N, et al. Activité physique et dépression : une vaste étude transversale en population menée dans 36 pays à revenu faible et intermédiaire. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134(6):546-56.

242. Pearce M, Garcia L, Abbas A, Strain T, Schuch FB, Golubic R, et al. Association entre les facteurs physiques Activité et risque de dépression : une revue systématique et une méta-analyse. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(6):550-9.
243. Laird E, Rasmussen CL, Kenny RA, Herring MP. Dose d'activité physique et dépression dans une cohorte de personnes âgées dans le cadre de l'étude longitudinale irlandaise sur le vieillissement. *JAMA Netw Open*. 2023;6(7):e2322489.
244. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. L'exercice comme traitement de la dépression : une méta-analyse ajustée pour le biais de publication. *J Psychiatr Res*. 2016;77:42-51.
245. Krogh J, Hjorthøj C, Speyer H, Gluud C, Nordentoft M. Exercice pour les patients atteints de troubles majeurs Dépression : une revue systématique avec méta-analyse et analyse séquentielle des essais. *BMJ Open*. 2017;7(9):e014820.
246. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Traitement de la dépression par l'exercice : efficacité et réponse à la dose. *Am J Prev Med*. 2005;28(1):1-8.
247. Meyer JD, Koltyn KF, Stegner AJ, Kim JS, Cook DB. Influence de l'intensité de l'exercice sur l'amélioration de l'humeur dépressive dans la dépression : une étude dose-réponse. *Behav Ther*. 2016;47(4):527-37.
248. Lavebratt C, Herring MP, Liu JJ, Wei YB, Bossoli D, Hallgren M, et al. Interleukine-6 et dépression Gravité des symptômes en réponse à l'exercice physique. *Psychiatry Res*. 2017;252:270-6.
249. Heiskanen V, Pfiffner M, Partonen T. Lumière du soleil et santé : passer de la vitamine D3 à la photobiomodulation par la lumière rouge et proche infrarouge. *Ageing Research Reviews*. 2022;61:101089.
250. Zimmerman S, Reiter RJ. La mélatonine et l'optique du corps humain. *Melatonin Res*. 2019;2:138-60.
251. Tan DX, Reiter RJ, Zimmerman S, Hardeland R. Mélatonine : à la fois messagère de l'obscurité et participant aux actions cellulaires du rayonnement solaire non visible de la lumière proche infrarouge. *Biology*. 2023;12:89.
252. Hobday RA, Cason JW. Le traitement en plein air de la grippe pandémique. *Am. J. Public Health*. 2022;99 Suppl.2:S236-S42.
253. Lindqvist PG, Epstein E, Landin-Olsson M, Ingvar C, Nielsen K, Stenbeck M, et al. L'évitement de l'exposition au soleil est un facteur de risque de mortalité toutes causes confondues : résultats de la cohorte Melanoma in Southern Sweden. *Journal of Internal Medicine*. 2014;276:77-86.
254. Hamblin MR. Mécanismes et application des effets anti-inflammatoires de la photobiomodulation. *AIMS Biophys*. 2017;4:337-61.
255. Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, Hamer RM, Jacobsen FM, Suppes T, et al. L'efficacité de la luminothérapie dans le traitement des troubles de l'humeur : une revue et une méta-analyse des données probantes. *Journal américain de psychiatrie*. 2005;162(4):656-62.
256. Benedetti F, Colombo C, Barbini B, Campori E, Smeraldi E. La lumière du soleil du matin réduit la durée de vie. hospitalisation dans la dépression bipolaire. *J. Affective Disorders*. 2001;62:221-3.
257. Wang J, Wei Z, Yao N, Li C, Sun L. Association entre l'exposition à la lumière du soleil et la santé mentale : données issues d'une population particulière sans lumière du soleil au travail. *Risk Manag Healthc Policy*. 2023;16:1049-57.
258. Luo CW, Chen SP, Chiang CY, Wu WJ, Chen CJ, Chen WY, et al. Association entre les niveaux d'exposition aux ultraviolets B et la dépression chez les adultes taïwanais : une étude cas-témoins nichée. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(11).
259. O'Hare C, O'Sullivan V, Flood S, Kenny RA. Associations saisonnières et météorologiques avec les symptômes dépressifs chez les personnes âgées : une étude géo-épidémiologique. *J Affect Disord*. 2016;191:172-9.
260. Komulainen K, Hakulinen C, Lipsanen J, Partonen T, Pulkki-Råback L, Kähönen M et al. Associations entre l'exposition solaire à long terme et certains symptômes dépressifs : résultats d'une étude de cohorte prospective. *J Psychiatr Res*. 2022;151:606-10.

261. Lee IM, Buchner DM. L'importance de la marche pour la santé publique. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(7 Suppl):S512-8.
262. Kelly P, Williamson C, Niven AG, Hunter R, Mutrie N, Richards J. Marcher sur le soleil : revue exploratoire des données probantes sur la marche et la santé mentale. *Br J Sports Med.* 2018;52(12):800-6.
263. Jagdeo JR, Adams LE, Brody NI, Siegel DM. Transmission transcrânienne de la lumière rouge et proche infrarouge dans un modèle cadavérique. *PLoS One.* 2012;7(10):e47460.
264. Tedford CE, DeLapp S, Jacques S, Anders J. Analyse quantitative de la pénétration de la lumière transcrânienne et intraparenchymateuse dans le tissu cérébral de cadavre humain. *Lasers Surg Med.* 2015;47(4):312-22.
265. Henderson TA, Morries LD. Pénétration de l'énergie photonique dans le proche infrarouge : l'infrarouge peut-il pénétrer ? La photothérapie atteint-elle efficacement le cerveau humain ? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2191-208.
266. Lapchak PA, Boitano PD, Butte PV, Fisher DJ, Hölscher T, Ley EJ, et al. Profils de transmission laser proche infrarouge transcrânienne (NILT) (800 nm) : comparaison systématique chez quatre espèces de recherche courantes. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127580.
267. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Corrélates anatomiques fonctionnels des médicaments antidépresseurs Évaluation du traitement à l'aide de mesures PET du métabolisme régional du glucose. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002;12(6):527-44.
268. Bansal Y, Kuhad A. Dysfonctionnement mitochondrial dans la dépression. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(6):610-8.
269. Gardner A, Johansson A, Wibom R, Nennesmo I, von Döbeln U, Hagenfeldt L et al. Modifications de Fonction mitochondriale et corrélations avec les traits de personnalité chez certains patients atteints de trouble dépressif majeur. *J Affect Disord.* 2003;76(1-3):55-68.
270. Rezin GT, Cardoso MR, Gonçalves CL, Scaini G, Fraga DB, Riegel RE, et al. Inhibition de Chaîne respiratoire mitochondriale dans le cerveau de rats soumis à un modèle expérimental de dépression. *Neurochem Int.* 2008;53(6-8):395-400.
271. Shumake J, Gonzalez-Lima F. Systèmes cérébraux sous-jacents à la susceptibilité à l'impuissance et à la dépression. *Behav Cogn Neurosci Rev.* 2003;2(3):198-221.
272. Karabatsiakis A, Böck C, Salinas-Manrique J, Kolassa S, Calzia E, Dietrich DE, et al. La respiration mitochondriale dans les cellules mononucléaires du sang périphérique est corrélée aux sous-symptômes dépressifs et à la gravité de la dépression majeure. *Transl Psychiatry.* 2014;4(6):e397.
273. Hroudová J, Fišar Z, Kitzlerová E, Zvěřová M, Raboch J. Respiration mitochondriale dans les plaquettes sanguines de patients dépressifs. *Mitochondrie.* 2013;13(6):795-800.
274. Askalsky P, Losifescu DV. Photobiomodulation transcrânienne pour la prise en charge de la dépression : Perspectives actuelles. Maladies et traitements neuropsychiatriques. 2019;15:3255-72.
275. Hamblin MR. Éclairer la tête : Photobiomodulation pour les troubles cérébraux. *BBA Clinical.* 2016;6:113-24.
276. Salehpour F, Ahmadian N, Rasta SH, Farhoudi M, Karimi P, Sadigh-Eteghad S. Transcrânien faible- La thérapie laser à faible intensité améliore la fonction mitochondriale cérébrale et les troubles cognitifs chez les souris vieillissantes induites par le D-galactose. *Neurobiol Aging.* 2017;58:140-50.
277. Wang X, Tian F, Reddy DD, Nalawade SS, Barrett DW, Gonzalez-Lima F, et al. Régulation positive de Cytochrome-c-oxydase cérébrale et hémodynamique par stimulation laser infrarouge transcrânienne : une étude de spectroscopie proche infrarouge à large bande. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(12):3789-802.
278. Sanderson TH, Wider JM, Lee I, Reynolds CA, Liu J, Lepore B, et al. La modulation inhibitrice de l'activité de la cytochrome c oxydase par des longueurs d'onde spécifiques du proche infrarouge atténue les lésions d'ischémie/reperfusion cérébrale. *Sci Rep.* 2018;8(1):3481.
279. Oron U, Illic S, De Taboada L, Streeter J. L'irradiation laser Ga-As (808 nm) améliore l'ATP production dans les cellules neuronales humaines en culture. *Photomed Laser Surg.* 2007;25(3):180-2.

280. Wu Q, Xuan W, Ando T, Xu T, Huang L, Huang YY, et al. Thérapie laser à faible puissance pour les traumatismes crâniens fermés Lésion cérébrale traumatique chez la souris : effet de différentes longueurs d'onde. *Lasers Surg Med.* 2012;44(3):218-26.
281. Ferraresi C, Kaippert B, Avci P, Huang YY, de Sousa MV, Bagnato VS, et al. La thérapie laser (lumière) de faible intensité augmente le potentiel de membrane mitochondrial et la synthèse d'ATP dans les myotubes C2C12 avec une réponse maximale à 3-6 h. *Photochem Photobiol.* 2015;91(2):411-6.
282. Ando T, Xuan W, Xu T, Dai T, Sharma SK, Kharkwal GB, et al. Comparaison des effets thérapeutiques de l'irradiation laser à 810 nm de longueur d'onde pulsée et continue pour les lésions cérébrales traumatiques chez la souris. *PLoS One.* 2011;6(10):e26212.
283. Schiffer F, Johnston AL, Ravichandran C, Polcari A, Teicher MH, Webb RH, et al. Psychologique Bénéfices 2 et 4 semaines après un traitement unique par lumière proche infrarouge appliquée sur le front : une étude pilote menée auprès de 10 patients souffrant de dépression majeure et d'anxiété. *Behav Brain Funct.* 2009;5:46.
284. Cassano P, Petrie SR, Mischoulon D, Cusin C, Katnani H, Yeung A et al. Transcrânien Photobiomodulation pour le traitement du trouble dépressif majeur. Essai pilote ELATED-2. *Photomed Laser Surg.* 2018;36(12):634-46.
285. Gabel CP, Petrie SR, Mischoulon D, Hamblin MR, Yeung A, Sangermano L, et al. Étude cas-témoins sur l'effet de la photobiomodulation chez les patients souffrant de lombalgie et de dépression concomitante. *Laser Ther.* 2018;27(3):167-73.
286. Oron A, Oron U. La thérapie laser à faible intensité appliquée à la moelle osseuse améliore la progression des maladies neurodégénératives dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer : une mini-revue. *Photomed Laser Surg.* 2016;34(12):627-30.
287. Liu S, Sheng J, Li B, Zhang X. Progrès récents dans la stimulation cérébrale non invasive pour le trouble dépressif majeur. *Frontiers in Human Neuroscience.* 2017;11:526.
288. Brononi AR, Sampaio-Junior B, Moffa AH, Aparicio L, Gordon P, Klein I, et al. Stimulation cérébrale non invasive dans les troubles psychiatriques : un guide. *Brazilian Journal of Psychiatry.* 2019;4:70-81.
289. Dunlop K, Hanlon CA, Downar J. Traitements de stimulation cérébrale non invasive pour la dépendance et la dépression majeure. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2017;1394:31-54.
290. Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, Fu CH. Efficacité et acceptabilité du cerveau non invasif Stimulation pour le traitement de la dépression unipolaire et bipolaire chez l'adulte : revue systématique et méta-analyse d'essais randomisés contrôlés par placebo. *Neuroscience and Biohevioral Reviews.* 2018;92:291-303.
291. McClure D, Greenman SC, Koppulu SS, Varvara M, Yaseen ZS, Galynker II. Une étude pilote sur la sécurité et l'efficacité de la stimulation électrothérapeutique crânienne dans le traitement de la dépression bipolaire II. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2015;203:827-35.
292. Hanusch KU, Janssen CW. L'impact des interventions d'hyperthermie corporelle totale sur l'humeur et la dépression – sommes-nous prêts pour des recommandations d'application clinique ? *Int J Hyperthermia.* 2019;36(1):573-81.
293. Hussain J, Cohen M. Effets cliniques des bains réguliers de sauna sec : une revue systématique. Médecine complémentaire et alternative fondée sur les preuves. 2018;2018:1857413.
294. Laukkonen JA, Laukkonen T, Kunustor SK. Bienfaits cardiovasculaires et autres bienfaits pour la santé du sauna : une revue des données probantes. *Mayo Clin. Proc.* 2018;93:1111-21.
295. Laukkonen T, Khan H, Zaccardi F, Laukkonen JA. Association entre le bain de sauna et la mort Mortalité cardiovasculaire et mortalité toutes causes confondues. *JAMA Intern. Med.* 2015;175:542-8.
296. Laukkonen T, Kunutsor S, Kauhanen J, Laukkonen JA. Les bains de sauna sont inversement associés à la démence et à la maladie d'Alzheimer chez les hommes finlandais d'âge moyen. Âge et vieillissement. 2017;46:245-9.
297. Cohen M. Augmenter la température face à la COVID-19 : la chaleur comme intervention thérapeutique. *F1000Research.* 2020;9:292.

298. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen T, Laukkanen JA. Associations mixtes de bains de sauna et Capacité cardiorespiratoire et risque de mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues : une étude de cohorte prospective à long terme. *Annals of Medicine*. 2018;50:139-46.
299. Scoon GS, Hopkins WG, Mayhew S, Cotter JD. Effet du sauna après l'effort sur le Performance d'endurance des coureurs masculins de compétition. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2007;10:259-62.
300. Flux MC, Smith DG, Allen JJB, Mehl MR, Medrano A, Begay TK, et al. Association du plasma Cytokines et réponse aux antidépresseurs après une hyperthermie corporelle totale d'intensité légère dans le trouble dépressif majeur. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):132.
301. Amano K, Yanagihori R, tEI c. La thérapie Waon est efficace pour traiter les myalgiques Encéphalomyélite/Syndrome de fatigue chronique. *J. Jpn. Soc. Balnéol. Climatol. Phys. Med.* 2015;78:285-302.
302. Soejima Y, Munemoto T, Masuda A, Uwatoko Y, Miyata M, tEI c. Effets de la thérapie Waon sur le syndrome de fatigue chronique : une étude pilote. *Intern. Med.* 2015;54:333-8.
303. Lowry CA, Hale MW, Evans AK, Heerkens J, Staub DR, Gasser PJ et al. Systèmes sérotoninergiques, Anxiété et troubles affectifs : focus sur la partie dorsomédiale du noyau du raphé dorsal. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1148:86-94.
304. Hanusch KU, Janssen CH, Billheimer D, Jenkins I, Spurgeon E, Lowry CA, et al. Hyperthermie corporelle totale pour le traitement de la dépression majeure : associations avec le refroidissement thermorégulateur. *Am J Psychiatry*. 2013;170(7):802-4.
305. Janssen CW, Lowry CA, Mehl MR, Allen JJ, Kelly KL. Hyperthermie corporelle totale pour le traitement du trouble dépressif majeur. Un essai clinique randomisé. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:789-95.