



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**ANNÉE 2017 - N°304**

# **Vitamine D et pathologies psychiatriques**

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le 13 octobre 2017  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

**FAIVRE Sophie**

**Née le 28 mars 1988 à Pontarlier**

**Sous la direction de Madame le Docteur Marie-José DEALBERTO**

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<b><u>Secteur Santé</u></b>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<b><u>Secteur Sciences et Technologie</u></b>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

**Faculté de Médecine Lyon Est**  
**Liste des enseignants 2016/2017**

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Classe exceptionnelle Echelon 2**

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Classe exceptionnelle Echelon 1**

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie

Guérin	Claude	médicale
Herzberg	Guillaume	Réanimation ; médecine d'urgence
		Chirurgie orthopédique et
		traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine
		d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène
		hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie
		médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et
		traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ;
		addictologie

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

### Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et
		esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et

Colombel	Marc	prévention
Cottin	Vincent	Urologie
Devouassoux	Mojgan	Pneumologie ; addictologie
Di Fillipo	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
Dumontet	Charles	Cardiologie
Durieu	Isabelle	Hématologie ; transfusion
		Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale

Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

#### Seconde Classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Crouzet	Sébastien	Urologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducray	François	Neurologie
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaunat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

### **Professeur des Universités - Médecine Générale**

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

### **Professeurs associés de Médecine Générale**

Lainé	Xavier
-------	--------

### **Professeurs émérites**

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Mauguière	François	Neurologie
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie



Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe**

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

### **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe**

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques

Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

### **Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe**

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

### **Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

## Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## Remerciements

*Merci à l'ensemble du jury,*

Merci à Monsieur le Professeur Jean-Louis TERRA d'accepter de présider ce jury. Je vous remercie de votre accueil au sein de votre service, votre exemplarité et votre bienveillance. Vous m'avez permis, au sein de votre service universitaire, de m'initier à la recherche à travers l'écriture d'un article scientifique. Vous m'avez ainsi permis d'acquérir une rigueur scientifique, et convaincue qu'il était possible de se lancer dans l'aventure d'une thèse-article.

Merci à Monsieur le Professeur Thierry d'AMATO. Vous nous avez guidé de près ou de loin tout au long de ces années d'études du DES de Psychiatrie, et vous nous avez inculqué valeurs scientifiques et soif de recherche. Mon mémoire vous avait déçu par son manque de caractère scientifique. J'espère que cette thèse, plus scientifique, répondra à vos attentes.

Merci à Monsieur le Professeur Pierre KROLAK-SALMON d'accepter d'être membre de ce jury. Je sais l'intérêt que vous portez à la psychiatrie mais également à la vitamine D en gériatrie. J'espère que ce travail vous donnera satisfaction.

Merci à Madame le Docteur Marie-José DEALBERTO pour votre dévouement, votre aide, votre bienveillance au cours de ce long travail de thèse. Dès mon troisième semestre en tant qu'interne, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Au-delà de votre professionnalisme, c'est une réelle amitié qui nous lie désormais grâce à votre simplicité et votre générosité.

*A mes collègues,*

Merci à Florian LACERRE pour ton accueil toujours chaleureux et convivial sur l'hôpital de Saint Cyr au Mont d'Or. Merci d'avoir permis la réalisation de ce travail.

Merci à Nathalie ROCHE sans qui les statistiques n'auraient jamais abouti. Merci pour ta disponibilité et ton accueil.

Merci à mes collègues internes de la promotion lyonnaise de psychiatrie 2013 pour ces quatre années d'internat passées à vos côtés.

Merci à tous mes collègues, qui de près ou de loin m'ont permis d'appréhender peu à peu ce métier vaste et fascinant qu'est la psychiatrie. Merci aux équipes des CMP Personnes âgées de Décines et Villeurbanne, des Edelweiss et du CMP de Collonges, du CPS et Psychiatrie mobile, de l'unité Alphée, de l'UMA, des Roches, de Valentin Magnan et de l'US Ados. Merci également aux équipes que j'ai pu côtoyer au cours de mes nombreuses gardes. Merci à tous de m'avoir guidé au long de cet internat et de m'avoir aidé à devenir le psychiatre que je suis.

*A mes amis,*

Merci à Laurie et Angélique pour cette belle amitié qui dure depuis près de 13 ans. Malgré l'éloignement lié à mes études, vous avez toujours une place très importante pour moi. Vous êtes de celles qui me connaissent certainement le mieux.

Merci à tous mes amis de Morteau. Merci d'avoir accepté mes absences pendant mes périodes studieuses puis désormais de me faire toujours une place lorsque je reviens vous voir. Merci pour vos visites à Lyon qui sont toujours un grand moment de plaisir, et pour ces weekends de la Pentecôte toujours aussi déjantés.

Merci à Nico qui a su donner un peu de gaieté et de légèreté à cette première année de médecine passée ensemble. Merci pour cette amitié, désormais lointaine mais qui m'est chère.

Merci à mes co-externes et amies, Hélène, Héloïse, Marlène, Fanny, Sophie, Emeline. Merci pour votre présence lors de ces longues heures passées à la BU où nous avons appris à nous connaître, parfois dans la douleur des révisions mais surtout autour de beaucoup de rires. Merci pour votre amitié qui perdure grâce à nos rendez-vous annuels.

Merci à Lolita et Lydie, les seules colocataires que je n'ai jamais eues. Merci pour ces six précieux mois passés à vos côtés. Nous avons partagé nos doutes, nos angoisses de ce début d'internat, mais surtout nos vies, et tout cela a scellé les bases d'une belle amitié.

*Et davantage merci à ma famille,*

Merci à mes parents, merci pour votre soutien sans failles et merci de m'avoir permis de réaliser ces études. Je ne vous remercierai jamais assez pour l'éducation que vous nous avez

inculqué, qui m'a permis de devenir celle que je suis aujourd'hui. Vous avez su trouver la juste mesure entre une éducation stricte et la confiance que vous m'accordiez. Je sais tout ce que vous avez fait pour moi, encore et toujours... La pudeur me retient souvent, mais je vous aime.

Merci à ma sœur, Pascaline, tu es celle qui a toujours été, et est encore, mon modèle. Ton caractère, ta ténacité, ta volonté, ont toujours été un exemple pour moi. Je ne te remercierai jamais assez de toujours autant croire en moi et de me donner cette force. Merci aussi pour ton précieux soutien et ton aide dans l'élaboration de cette thèse. Je t'aime.

Merci à mon frère, Pierre. Je suis admirative de ton parcours personnel et professionnel ainsi que de ta volonté. Maintenant on se voit peu mais j'espère que tu pourras un jour nous retrouver en France. Je t'aime. Merci également à Yori que j'espère aussi voir davantage.

Merci à Kyana, le petit soleil de la famille, qui illumine nos vies depuis plus d'un an ! Je suis très fière d'être ta marraine. Je t'aime fort !

Merci à mes grands-parents qui me regardent de là-haut. Vous êtes malheureusement partis trop tôt. J'espère que, de là où vous êtes, vous êtes fiers de moi. Je vous aime.

Merci à Chantal et Jean pour votre présence tout au long de ces années. Merci pour vos accueils toujours aussi chaleureux, votre générosité et votre exemplarité.

Merci à ma famille de façon plus large, oncles, tantes, cousins et cousines, que je vois malheureusement que trop rarement.

Merci à ma belle-famille, à Chantal, à Denis, à Bérengère, mais aussi à votre famille plus élargie, de m'avoir accepté si simplement parmi vous. J'apprécie vos valeurs, votre générosité, votre amour pour les vôtres, votre sens de l'éducation.

*Enfin,*

Merci à celui qui partage ma vie depuis plus de six ans... Tu m'as accompagné, tu as su être patient et résister aux contraintes associées à ces longues études. Tu as su me faire aimer le quotidien, notre routine à deux. Je suis émue et fière de devenir bientôt ta femme. Je t'aime mon cœur.

## Table des matières

<b>INTRODUCTION DE LA THESE .....</b>	<b>15</b>
<b>RESUME DE L'ARTICLE.....</b>	<b>17</b>
<b>REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA THESE.....</b>	<b>18</b>
1. VITAMINE D : ASPECTS GENERAUX .....	18
a. <i>Synthèse, métabolisme et rôle.....</i>	<i>18</i>
b. <i>Epidémiologie .....</i>	<i>18</i>
c. <i>Vitamine D et système nerveux .....</i>	<i>19</i>
2. LA VITAMINE D DANS LES PATHOLOGIES PSYCHIATRIQUES.....	20
a. <i>Constats .....</i>	<i>20</i>
b. <i>Revue bibliographique des études sur vitamine D et troubles psychiatriques .....</i>	<i>21</i>
3. LA VITAMINE D COMME ROLE DANS LA MODULATION DE L'INFLAMMATION ? .....	22
a. <i>Vitamine D et inflammation .....</i>	<i>22</i>
b. <i>Pathologies psychiatriques et inflammation .....</i>	<i>23</i>
c. <i>Vitamine D et inflammation dans les pathologies psychiatriques .....</i>	<i>23</i>
<b>ARTICLE SOUMIS POUR PUBLICATION DANS PSYCHIATRY RESEARCH LE 17 JUILLET 2017 . 25</b>	
1. INTRODUCTION .....	26
2. METHODS.....	27
3. RESULTS .....	30
4. DISCUSSION.....	32
5. REFERENCES .....	35
6. FIGURES AND TABLES .....	38
<b>DISCUSSION GENERALE DE LA THESE.....</b>	<b>45</b>
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>48</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE DE LA THESE.....</b>	<b>50</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>57</b>
<b>ATTESTATION DE SOUMISSION .....</b>	<b>64</b>

## Introduction de la thèse

La vitamine D est une hormone stéroïde, découverte en 1919 par Edward Mellanby pour son rôle dans le rachitisme, puis dans l'ostéomalacie. Ces dernières années ont été l'occasion d'un engouement de la communauté scientifique pour la vitamine D et ses potentielles propriétés physico-chimiques dans de nombreuses pathologies. Ceci peut être expliqué, entre autres, par l'identification dans des cellules non impliquées dans le métabolisme phosphocalcique des enzymes indispensables à l'activation de la vitamine D et de son récepteur spécifique nommé Vitamine D Receptor (VDR), et peut être aussi expliqué par son approche génomique. Le VDR a été trouvé dans au moins 36 tissus du corps humain (1). Ainsi, le nombre de publications a largement augmenté, passant de 1400 publications sur PubMed en 2010 à près de 5000 en 2015 (2). Les dosages ont également augmentés, amenant la Haute Autorité de Santé à publier un rapport sur l'« Utilité clinique du dosage de la vitamine D » (3).

Le rôle de cette vitamine dans la physiopathogénèse de plusieurs maladies a été démontré. En effet, une corrélation inverse entre la concentration circulante de la 25-hydroxyvitamine D, le marqueur du statut vitaminique D, et l'incidence de l'ostéoporose, des maladies cardiovasculaires, du diabète de type II et des cancers ainsi que de la mortalité cardiovasculaire ou toutes causes confondues a été démontré (2). Plus récemment c'est l'implication de la vitamine D dans les pathologies neurologiques qui a été recherchée. Ainsi, la carence en vitamine D pourrait être un facteur de risque de pathologies telles que la sclérose en plaques, les maladies neuro-dégénératives (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique) et l'épilepsie (4).

Par ailleurs, ces dernières décennies, la volonté d'une recherche étiopathogénique des troubles psychiatriques a permis de mettre en évidence le rôle de l'inflammation dans la survenue de pathologies telles que la dépression ou encore de la schizophrénie.

De nombreux chercheurs se sont également intéressés au lien entre carences vitaminiques et troubles psychiatriques. Partant, entre autres, du constat que les populations migrantes sont de façon plus importante que dans leur pays d'origine sujettes à des troubles



psychiatriques, plusieurs auteurs se sont intéressés à la carence en vitamine D dans une population de patients souffrant de schizophrénie.

Nous chercherons avec ce travail à comprendre en quoi le statut vitaminique D peut-il avoir un lien avec les pathologies psychiatriques et quel est le statut vitaminique D dans une population psychiatrique en France ?

Dans ce travail, seront d'abord étudiés le métabolisme et rôle de la vitamine D, avant de chercher à comprendre pourquoi la vitamine D pourrait avoir un rôle dans la survenue de troubles psychiatriques. Pour cela, nous étudierons également le potentiel rôle de la vitamine D dans l'inflammation, notamment le lien avec la C-Reactive Protein (CRP). Ensuite, une revue de la littérature des études recherchant un lien entre carence en vitamine D et troubles psychiatriques mettra en évidence le manque de données en population psychiatrique adulte française. C'est pourquoi nous avons réalisé une étude au Centre Hospitalier de Saint Cyr au Mont d'Or (69) sur une cohorte de 604 patients. Cette dernière a été soumise pour publication dans la revue *Psychiatry Research*. Enfin, dans une dernière partie, nous discuterons de l'intérêt de notre étude et des recherches sur la vitamine D, des perspectives de recherche ainsi que de la pertinence clinique de la supplémentation vitaminique D avant de conclure.

## Résumé de l'article

**Introduction :** Les données de la littérature suggèrent que les troubles psychiatriques sont associés à la vitamine D et à la C-Reactive Protein (CRP). L'objectif principal de notre étude est d'évaluer le statut vitaminique D d'une population psychiatrique en France et en fonction des pathologies psychiatriques. L'objectif secondaire de notre étude est de rechercher une corrélation entre vitamine D et CRP dans notre population psychiatrique.

**Méthode :** Une étude rétrospective du 1<sup>er</sup> février 2014 au 31 janvier 2016 a été réalisée dans un hôpital psychiatrique français. Les patients hospitalisés ayant eu un dosage de la vitamine D à leur admission ont été inclus. Nous avons recueilli plusieurs variables dont l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle (IMC), le diagnostic psychiatrique et certains antécédents médicaux. Les valeurs des dosages de la CRP ont été relevées. L'analyse statistique a porté sur 604 patients et comprenait une analyse univariée puis multivariée pour la vitamine D et la CRP, puis une corrélation brute puis ajustée entre vitamine D et CRP.

**Résultats :** Parmi les 604 patients inclus, 80,6% ont présenté une carence en vitamine D, dont 46,9% avec vitamine D < 50 nmol/L. La vitamine D variait avec l'âge, l'origine ethnique, l'IMC, la saison, la CRP et les antécédents médicaux. Elle était associée à la schizophrénie dans l'analyse univariée, mais pas dans l'analyse multivariée qui prenait en compte l'âge et l'IMC. La CRP variait avec l'âge, l'IMC et certains antécédents médicaux, mais pas avec les diagnostics psychiatriques. La vitamine D était inversement corrélée avec la CRP.

**Discussion :** Notre population psychiatrique était significativement plus déficiente en vitamine D que la population française. La vitamine D était inversement corrélée avec la CRP tel que cela a été observé dans la population générale.

# Revue bibliographique de la thèse

## 1. Vitamine D : aspects généraux

### a. Synthèse, métabolisme et rôle

La vitamine D, également appelée calciférol, est une vitamine liposoluble qui doit être considérée comme une pro-hormone en raison de sa similarité avec les hormones stéroïdes.

Les sources de vitamine D sont essentiellement le soleil (UltraViolets B, UVB), et a minima la nourriture (mais les quantités de vitamine D sont minimales dans un régime occidental classique). Un tableau en **Annexe 1** présente les principales sources de vitamine D (2).

Les rayons UVB permettent la production de provitamine D3 à partir du 7-déhydrocholestérol, qui deviendra après passage hépatique et hydroxylation par la 25-hydroxylase la 25-hydroxyvitamine D3 (25(OH)D3). Une nouvelle hydroxylation dans le rein par l'enzyme 1-alpha hydroxylase permet d'aboutir à la 1-25(OH)2D3 appelée Calcitriol qui se liera à une protéine de transport (Vitamin D Binding Protein VDBP) pour gagner les organes cibles. Un schéma du métabolisme de la vitamine D3 est présenté en **Annexe 2** (5).

La vitamine D peut réguler la transcription de gènes et peut être responsable de changements non-génomiques rapides dans les tissus et organes. L'action la plus étudiée et validée à ce jour, est son action génomique et donc son rôle dans la transcription de gènes.

### b. Epidémiologie

Le déficit en vitamine D est fréquent et concernerait jusqu'à un milliard de personnes dans le monde. En dehors de l'exposition solaire et de l'alimentation, il existe plusieurs facteurs pouvant influencer le taux de vitamine D. Dans ces facteurs, nous retrouvons la couleur de peau, en sachant que les peaux pigmentées ont besoin d'une exposition plus longue au soleil pour synthétiser de la vitamine D (jusqu'à 6 fois plus qu'une peau blanche) ; la latitude (plus elle est élevée, plus les sujets sont carencés) ; la saison (carence majorée l'hiver) ; l'âge et l'obésité (augmentation de la carence avec ces deux facteurs) (1,6,7).

Les besoins en vitamine D sont donc variables en fonction de ces différents facteurs et notamment de l'exposition au soleil. Les apports recommandés ont considérablement augmentés passant de 200 UI par jour en 2001 à désormais 800 à 1000 UI par jour pour un homme ou une femme adulte selon l'Académie nationale de médecine (8,9). Ces besoins sont encore plus importants chez les personnes à peau pigmentée.

Le taux sanguin de vitamine D a été catégorisé par l'Etude Nationale Nutrition Santé réalisée en France (10), comme suit :

- taux suffisant de vitamine D : vitamine D  $\geq$  30 ng/mL ( $\geq$  75 nmol/L)
- insuffisance en vitamine D : vitamine D < 30 ng/ml (< 75 nmol/l)
- déficit modéré : vitamine D [10-20 ng/ml] ([25-50 nmol/l])
- déficit sévère : vitamine D < 10ng/ml (<25 nmol/l)

Une vigilance doit être portée aux femmes portant des vêtements couvrants (« tout type de voilage ») car la prévalence de la carence vitaminique D s'élève à 99% selon l'étude de Belaid et al (11).

### c. Vitamine D et système nerveux

Le récepteur de la vitamine D (VDR) se fixe dans l'ensemble du cerveau au niveau de vastes régions (cortex temporal, cortex orbital et cingulaire, noyau accubens, amygdale et système olfactif) et également au niveau de l'hippocampe et du liquide cérébro-spinal (2,4).

Les études ex vitro et in vivo ont pu démontrer le rôle crucial de la vitamine D dans (12) :

- Développement neuronal :
  - Par l'expression de facteurs neurotrophiques (régulation du Nerve Growth Factor (NGF), augmentation de l'expression de la Neurotrophine 3 (NT3) et diminution de l'expression de la Neurotrophine 4 (NT4),
  - Stimulation de la pousse neuritique dans des cultures de cellules d'hippocampes,
  - Lien entre taux de vitamine D et volume de la substance grise de l'hippocampe droit en IRM chez des patients souffrant de schizophrénie (13).

- Neuro-plasticité par stimulation de l'axogénèse,
- Neuro-protection : réduction du stress oxydatif et amélioration du système immunitaire antioxydant,
- Neurotransmission : action sur l'expression de l'acétylcholine, des catécholamines, de la sérotonine et de la dopamine.

In utero, une carence vitaminique D entraînerait une augmentation de taille du cerveau, une altération de sa forme, une augmentation du volume des ventricules et une diminution de l'épaisseur corticale (14).

## 2. La vitamine D dans les pathologies psychiatriques

### a. Constats

La vitamine D a été étudiée dans la pathologie schizophrénique à partir des postulats suivants :

- Augmentation de la prévalence et de l'incidence de la schizophrénie avec la latitude et dans les climats froids (15–17),
- Excès de 5 à 8% de patients souffrant de schizophrénie nés en hiver et au début du printemps (18),
- Risque de schizophrénie moins élevé à la campagne que dans les zones urbaines (19),
- Risque plus élevé de schizophrénie chez les populations migrantes comparé à la population autochtone (20) ; avec un risque restant élevé dans la deuxième génération de migrants (21) ; et un risque encore plus élevé chez les immigrants à peau noire (20,21).

Concernant la dépression, les auteurs sont partis des constats suivants :

- Caractère saisonnier dans un type de dépression (dépression saisonnière),
- Effet de la latitude sur le trouble de l'humeur saisonnier,
- Taux de vitamine D plus bas chez les patients déprimés qu'en population générale.

Or, nous avons vu que le taux de vitamine D diminue avec la latitude, l'hiver, l'urbanité et chez les personnes à peau pigmentée. Ainsi, ces arguments ont justifié l'intérêt de l'étude de la carence vitaminique D dans les pathologies psychiatriques.

## b. Revue bibliographique des études sur vitamine D et troubles psychiatriques

De nombreuses études se sont donc intéressées au statut vitaminique D des personnes souffrant de pathologies psychiatriques. Une revue bibliographique des études traitant de la vitamine D dans la population psychiatrique a été menée et est répertoriée dans le tableau situé en **Annexe 3** (22–69).

Cette revue met en évidence, des résultats quasi systématiquement significatifs pour la carence en vitamine D dans cette population par rapport à la population générale.

La méta-analyse récente de Valipour et al concernant la vitamine D et la schizophrénie retrouve en effet les résultats suivants (70) :

- Une prévalence du déficit en vitamine D chez les patients souffrant de schizophrénie allant de 14,3% à 98%
- Une différence moyenne de vitamine D entre schizophrénie et les sujets contrôle de 5,91ng/mL (IC 95% [-10,68 à -1,14])
- Une prévalence du déficit en vitamine D chez les patients souffrant de schizophrénie de 65,3% (IC 95%, [46,4% - 84,2%])
- Le risque d'être atteint de schizophrénie était 2,16 fois plus important (IC 95%, [1,32 ; 3,56]) chez les personnes déficientes en vitamine D que celles ayant un taux suffisant de vitamine D.

La méta-analyse de Anglin et al concernant dépression et vitamine D retrouve les résultats suivants (71) :

- Taux significativement plus bas de vitamine D chez les patients souffrant de dépression que dans le groupe contrôle (différence moyenne de 0.60 avec IC 95% [0,23-0,97])
- Probabilité accrue (mais non significative) de dépression avec des taux bas (<50nmol/L) comparés à des taux élevés de vitamine D (>50nmol/L) (OR = 1,31 ; IC 95% [1,00-1,71] ; p=0,05)

## c. Etudes françaises

Grâce à notre revue bibliographique (**Annexe 3**), nous mettons en évidence le peu de données françaises en population psychiatrique. En effet, à notre connaissance, seules deux études françaises traitent ce sujet. L'une concerne les enfants et adolescents en unité psychiatrique (28), l'autre étudie la carence en vitamine D chez 82 patients souffrant de troubles de l'humeur, schizophrénie ou trouble schizo-affectif (25).

### 3. La vitamine D comme rôle dans la modulation de l'inflammation ?

Par quel moyen la vitamine D agit pour avoir un rôle dans plusieurs pathologies, allant des pathologies cardio-vasculaires ou auto-immunes jusqu'aux pathologies neurologiques ou encore psychiatriques ? Les hypothèses récentes évoquent, entre autres, le rôle probable de la vitamine D dans l'inflammation.

#### a. Vitamine D et inflammation

L'hypothèse que la vitamine D joue un rôle dans l'inflammation a été mise en évidence par le rôle de la vitamine D dans la régulation des cytokines.

La vitamine D a une action immunomodulatrice paracrine et autocrine liée au fait que les cellules du système immunitaire expriment le VDR. La vitamine D inhibe notamment le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) et supprime ainsi la libération de marqueurs pro-inflammatoires et pro-oxydants. Elle a une action dans l'immunité innée et adaptative en orientant la réponse lymphocytaire vers un profil Th2/Treg (réponse immunitaire humorale via les lymphocytes B) plutôt que vers un profil Th1/Th17 (2,72,73). Les effets de la vitamine D sur les cellules du système immunitaire sont résumés dans le tableau en **Annexe 4** (73).

La méta-analyse de Chen et al de 2014 recense les recherches étudiant les effets de la supplémentation en vitamine D, en population générale, sur la C-Reactive Protein ultrasensible (CRP-us) (74). Il est montré que la supplémentation en vitamine D diminue de façon significative le taux de CRP-us de 1,08 mg/L (IC 95% [-2,13 ; -0,03]). Cette réduction est d'autant plus importante pour les personnes ayant un niveau de CRP supérieur ou égal à 5 mg/L (diminution de 2,21 mg/L, IC95%[-3,50 ; -0,92]).

## b. Pathologies psychiatriques et inflammation

En dehors de la vitamine D, la recherche des causes de la dépression ou de la schizophrénie s'oriente ces dernières années vers une origine inflammatoire. La CRP est une protéine produite par les hépatocytes. Bien que mal catégorisée, Millet et al considèrent que son niveau normal est inférieur à 3mg/L et que des niveaux supérieurs à 10mg/L suggèrent une infection ou une poussée inflammatoire d'une maladie chronique ou d'un cancer. Lorsque les niveaux de CRP sont entre 3 et 10mg/L il peut s'agir des stigmates de maladies inflammatoires chroniques, de maladies parodontales, de maladies pulmonaires chroniques ou de l'obésité et du syndrome métabolique (75).

Des études ont cherché à donc établir un lien entre augmentation de la CRP et troubles psychiatriques tels que la dépression ou la schizophrénie.

Dans une méta-analyse de 2013, Miller et al recensent les études cherchant une corrélation entre niveaux de CRP et schizophrénie (75). Il met en évidence une augmentation significative de la CRP chez les sujets souffrant de schizophrénie comparés aux sujets sains (taille de l'effet = 0,45, IC à 95% [0.34 ;0.55],  $p < 0.001$ ).

Concernant la corrélation entre niveau de CRP et dépression, la méta-analyse de Valkanova et al retrouve une association significative entre augmentation de la CRP et symptômes dépressifs (moyenne pondérée des tailles d'effet : non ajustée  $r = 0,069$ ,  $p < 0,0005$  ; ajustée  $r = 0,046$ ,  $p < 0,0005$ ) (76).

## c. Vitamine D et inflammation dans les pathologies psychiatriques

Compte tenu d'une probable origine inflammatoire dans les pathologies psychiatriques, il peut se poser la question de l'implication de la vitamine D dans ces pathologies psychiatriques grâce à son rôle anti-inflammatoire.

En effet, un lien entre vitamine D et les marqueurs inflammatoires semble se dessiner en population générale comme expliqué plus haut.

Quelques rares études récentes se sont intéressées à ce lien dans le cadre des pathologies psychiatriques. L'étude de Zhu et al montre que les sujets souffrant de schizophrénie ont des



taux de CRP plus hauts et de vitamine D plus bas que les sujets contrôles (69); alors que l'étude Coréenne de Shin et al ne retrouve pas cette association inverse entre vitamine D et CRP (61). Une association entre les IL-6 et IL-8 et vitamine D est retrouvée chez des patients ayant fait une tentative de suicide (38), alors que l'administration de vitamine D n'a pas d'effet sur la CRP-us chez des patients déprimés (77).

Une limite importante à ces études est l'absence de standardisation des normes de vitamine D tout comme des normes de suppléments. De même les niveaux de CRP normaux ou pathologiques sont mal définis.

#### 4. Conclusion

L'étude du statut vitaminique D s'est développée dans la littérature ces dernières années. Bien qu'aucun lien de cause à effet ne puisse être établi en l'absence d'études interventionnelles, les corrélations significatives retrouvées méritent d'explorer davantage ce lien.

En raison du peu d'études existantes sur la vitamine D et les pathologies psychiatriques en France et l'absence d'études dans notre pays, à notre connaissance, concernant le rapport entre vitamine D et CRP, il nous paraissait intéressant d'établir le statut vitaminique D d'une population psychiatrique française en se basant sur un grand échantillon. Nous avons également dans cette étude étudiée la corrélation entre vitamine D et CRP.

**Vitamin D deficiency in a psychiatric population and correlation between  
vitamin D and CRP**

**Sophie Faivre<sup>1\*</sup>, Nathalie Roche<sup>2</sup>, Florian Lacerre<sup>2</sup>, Marie-José Dealberto<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>University Claude-Bernard Lyon 1, Department Health Care Rockefeller, Lyon, France

<sup>2</sup>Specialized Hospital Center of Saint Cyr au Mont d'Or, Saint Cyr au Mont d'Or, France

<sup>3</sup>Specialized Hospital Center of Saint Jean de Dieu, Lyon, France

**Abstract:**

Introduction: Published evidence suggests that psychiatric disorders are associated with vitamin D and C-Reactive Protein (CRP). The study main objective was to assess 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) status in a psychiatric population in France according to psychiatric diagnoses. The secondary objective was to investigate a correlation between 25(OH)D and CRP.

Methods: A retrospective study from February 1st, 2014 to January 31, 2016, was carried out in a French psychiatric hospital. Inpatients with 25(OH)D measure were included. Variables including ethnic origin, BMI, psychiatric diagnoses, medical history and CRP were collected. Factors associated with 25(OH)D and CRP were studied in univariate and multivariate analyses, as was the correlation between 25(OH)D and CRP.

Results: Among 604 patients included, 80.6% presented 25(OH)D deficiency, of which 46.9% with 25(OH)D < 50nmol/L. 25(OH)D varied with age, ethnic origin, BMI, season, CRP and medical history. It was associated with schizophrenia in univariate analysis, but not in multivariate analyses considering age and BMI. CRP varied with age, BMI and medical conditions, but not with psychiatric diagnoses. 25(OH)D was inversely correlated with CRP.

Discussion: This psychiatric population was significantly more deficient in 25(OH)D than the French population. 25(OH)D was inversely correlated with CRP as is observed in the general population.

**Keywords:** vitamin D; 25-hydroxyvitamin D; C-Reactive Protein; CRP; inflammation; mental health; psychiatry; schizophrenia

## 1. Introduction

In the literature, a link between psychiatric disorders and vitamin D on one hand and C-Reactive Protein (CRP) on the other hand was observed.

The role of vitamin D is well known and described in many diseases (bone, neurological, cardiac) and its involvement in psychiatric disorders has been suggested.

Mc Grath in 1999 was the first author to suggest the role of vitamin D deficiency during pregnancy as a risk factor for schizophrenia in adulthood (78). Then, it has been hypothesized that vitamin D deficiency was responsible for the excess of psychotic decompensations in migrant populations (79). Vitamin D deficiency and depression was the subject of Mersch's work including latitude and seasonal depression (80). Also, Cannell suggested in 2008 a link between vitamin D deficiency and autism (81).

The relationships between vitamin D and several psychiatric diagnoses has been observed. The meta-analyses of Anglin et al and Spedding (71,82) highlighted the relationship between vitamin D deficiency and mood disorders. Several recent meta-analyses showed a correlation between vitamin D and schizophrenia (70,83,84). The meta-analysis of Balion et al (85) established an association between low vitamin D and cognitive impairment. The review by Grant et al (86) highlighted vitamin D deficiencies in neurodevelopmental disorders.

While in many countries studies on the vitamin D status in psychiatric populations are increasing, data are rare or nonexistent in France. Apart from several studies dealing with vitamin D in cognitive disorders, we found only two studies in France focused on vitamin D status in a psychiatric population. The Bonnot et al study of 136 adolescents hospitalized in psychiatry showed that 95.5% of them were deficient in vitamin D (28). Belzeaux et al carried out a study in patients suffering from schizophrenia or mood disorders on a 82 patients sample: 97.6% were deficient in vitamin D (25).

As for neurological diseases, markers of inflammation, specially CRP levels, were studied in relation with psychiatric disorders. The recent meta-analyses by Miller et al and Valkanova et al showed an association between increased CRP and the presence of depressive symptoms and schizophrenia, respectively (75,76). The Inoshita et al's study confirmed this association between elevated CRP levels and schizophrenia in a case-control study and a meta-analysis of 14 case-control studies (87).

The relationship between vitamin D and inflammation was investigated in several studies. Vitamin D deficiency was associated with an increase in inflammatory markers such as Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and Interleukin-6 (IL-6) (88). Vitamin D supplementation decreased CRP in a non-psychiatric population according to the meta-analysis of Chen et al (74) and in the recent study of Tabatabaeizadeh et al (89).

However, few studies were carried out the relationship between vitamin D and inflammation in psychiatric populations : the study by Zhu et al showed that subjects with schizophrenia had higher CRP levels and lower vitamin D levels than control subjects (69) ; the Lally et al study found a correlation between vitamin D and CRP in patients with psychosis (45) ; while the Korean study by Shin et al did not find this association (61). An association between IL-6 and IL-8 and vitamin D was found in patients who attempted suicide (38), whereas the administration of vitamin D had no effect on ultra-sensitive CRP (CRP-us) in depressed patients (77). The few studies on the relationship between vitamin D and CRP showed contradictory results and we did not found studies carried out in France to date.

The main objective of our study was to assess the vitamin D status in a psychiatric population in France according to psychiatric disorders. The secondary objective of our study was to investigate a correlation between vitamin D and CRP in this psychiatric population.

## 2. Methods

### a. Participants and study design

This retrospective study was carried out using inpatients records at the Hospital Center of Saint Cyr au Mont d'Or. This is a psychiatric institution (158 beds for a geographical area of 366,491 inhabitants), located in the Rhône department (69) in France. Medical files were analyzed over the period from February 1<sup>st</sup>, 2014 to January 31, 2016. During this period, the systematic measurement of the active form of vitamin D, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) was part of a protocol set up by the institution's general medical service in the admission process of the patients.

The inclusion criteria were: patients hospitalized in psychiatry between February 1<sup>st</sup>, 2014 and January 31, 2016, aged over 18 years, and who had a 25(OH)D measurement at admission.

If a patient was hospitalized several times during the study period, only the first 25(OH)D measure was used and subsequent measures were excluded. Patients who had ongoing vitamin D treatment or pregnant women were excluded.

We chose not to take into account the latitude of the commune of residence. Indeed, the population mainly lived (97.2%) in the Rhône department therefore latitude variations were negligible (latitude of the Rhone department varying between 45.4° and 46.3°).

The following variables were collected (see definitions in the following paragraphe): age, gender, ethnic origin, body mass index (BMI), urbanity / rurality of the commune of residence, main psychiatric diagnosis, medical history (history of bone fracture(s), cardiovascular risk factor (hypertension, dyslipidemia, diabetes), cardiovascular history (myocardial infarction, valvulopathy, cardiac insufficiency, cardiopathy, arterial disease, aneurysm, thrombosis, pulmonary embolism, cerebrovascular diseases), cancers, chronic inflammatory diseases (joint, digestive, respiratory, hepatic)), use of toxics (tobacco, alcohol, cannabis), first or non-first hospitalization, duration of stay, psychotropic treatment (antipsychotics and other psychotropic medications (antidepressants, benzodiazepines, thymoregulators)).

As an approximation of ethnic origin, we used the place of birth in the patient file, which was grouped in large geographical areas: metropolitan France; Rest of Europe; French overseas territories and departments; North Africa ; Central and South Africa; others (2 patients born in Russia, 2 in Turkey, 2 in Vietnam, 1 in Bangladesh, 1 in India, 1 in Thailand, 1 in Alaska, 2 in Haiti and 1 in Colombia). The BMI was calculated using the weight in kilograms on divided by the height in meters, and the result is given in kg / m<sup>2</sup>. The rural or urban character of the communes of residence was extracted from the French data of the National Institute of Statistics and Economic Studies (90). Seventeen homeless patients were classified as "urban". Psychiatric diagnoses were classified according to the DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (91)) categories based on the diagnosis extracted from the medical records. Records included the observation of the general practitioner, psychiatric observations as part of follow-up if necessary, and hospitalization report. The review of medical records was performed by a single person (first author). In case of multiple diagnosis, only the predominant and therefore main diagnosis was considered. Medical history, use of toxics and use of psychotropic drugs (only long-term treatment at the time of 25(OH)D measure) were extracted in the same way.

#### b. Laboratory analyses

Biological analyses were realized at the laboratory of Dyomedeia Group in Lyon 9<sup>th</sup> (Rhône department, 69). The 25(OH)D measurement was performed by a SIEMENS device with an ADVIA Centaur system (competitive and antibody immunoassay). The CRPL3 measure (C-Reactive Protein Gen.3) was performed by a Roche / Hitachi cobas system with an immunoturbidimetric test on latex particles (limit of detection at 0.3 mg/L and limit of quantification at 0.6 mg/L). CRP measure was performed the same month as the 25(OH)D measure.

The vitamin D status was classified into three groups according to French National Nutrition Health Study 2006-2007: normal status ( $\geq 75$  nmol/L); insufficiency ( $50 \text{ nmol/L} \leq 25(\text{OH})\text{D} < 75$  nmol/L); moderate deficiency ( $25 \text{ nmol/L} \leq 25(\text{OH})\text{D} < 50$  nmol/L) ; and severe deficiency ( $25(\text{OH})\text{D} < 25$  nmol/L) (Vernay et al. 2011).

#### c. Statistical analysis

The Microsoft EXCEL 2016 software was used to collect data. All statistical analyzes were done by RStudio software, version 1.0.136 and graphic interface Rstudio.

A Chi2 test was performed to compare 25(OH)D values from the study sample with that of a representative sample of the general population (10).

In univariate analysis, a ttest or ANOVA test examined the relationship between 25(OH)D and variables such as sex, age, ethnic origin, rural or urban character, BMI, first hospitalization, medical history, addiction, psychiatric diagnoses, psychotropic treatments, season and CRP.

In the same way, the relationship between CRP and the same variables were studied.

A multivariate analysis with a MANOVA test tested the relationship between 25(OH)D and the psychiatric diagnoses associated with in univariate analysis.

Since the distribution of CRP was not normal, we used its logarithm, the distribution of which was normal. A Pearson correlation test between the 25(OH)D and the logarithm of the CRP created a graph with a linear regression curve. This test was then adjusted to factors related to 25(OH)D and CRP.

#### d. Ethics

The protocol of the study was approved by the National Commission of Informatics and Liberties (declaration 2006065 v 0 dated December 20, 2016) and by a local ethics committee (Ethics Committee of the University Hospital Center of Lyon) on December 24, 2016.

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and French Good Clinical Practices.

### 3. Results

#### a. Chart of the study

During the study period from February 1<sup>st</sup>, 2014 to January 31, 2016, 1,605 patients were hospitalized corresponding to 3,064 admissions (patients admitted several times), as described in **Figure 1**. According to inclusion and exclusion criteria, 604 patients were enrolled in the study (i.e. 38%).

#### b. General characteristics of the population

The characteristics of the study population are summarized in **Table 1**. The sample was predominantly male (55.6%), originating from metropolitan France (81.6%), middle aged (54.3% aged 30 to 54 years) and lived in urban areas (84.9%). The more frequent psychiatric disorder was “schizophrenia spectrum and other psychotic disorders” (36.3%), followed by “depressive disorders” (16.2%), “bipolar and depressive disorders” (13.2%) and “personality disorders” (12.1%).

#### c. Vitamin D

From **Table 1**, 80.6% of the study population presented vitamin D deficiency or insufficiency, of which 46.9% a severe to moderate deficiency and 9.6% a severe deficiency. This result is significantly different from that of a representative sample of French population (National Nutrition Health Study 2006-2007 (10)) (19.4% vs 19.9% (>75 nmol/L); 33.8% vs 37.6% (50-75 nmol/L); 37.2% vs 37.7% (25-50 nmol/L); 9.6% vs 4.8% (<25nmol/L); Chi-2 test = 18.43; *p*-value = 0.0004, degrees of freedom = 3). The difference when we compared severe deficiency to the others categories was marked (Chi-2 test = 16.43; *p*-value = 0.00004; degrees of freedom = 1).

Among patients with "schizophrenia spectrum and other psychotic disorders" ( $n = 219$ ), 83.6% presented vitamin D deficiency, including 55.7% with a severe to moderate deficit. Among patients with affective disorders ("bipolar and related disorders" group and "depressive disorders" group;  $n = 178$ ), 79.8% were deficient in 25(OH)D, 42.1% of which had severe to moderate deficits.

Mean 25(OH)D concentrations with their 95% confidence interval are reported in **Table 2** for each variable. The  $p$ -value for 25(OH)D univariate analysis are in "Statistical test" column.

Ethnic origin, BMI, season, CRP and among medical conditions: diabetes, hypertension, dyslipidemia, cardiac history and cancer, were associated with 25(OH)D. Also, 25(OH)D varied with age when considering age category. Ethnic origin was associated with 25(OH)D. When compared with those born in metropolitan France, people born in North and Central and South Africa had significantly lower 25(OH)D levels ( $p$ -value = 0.01 and 0.045 respectively).

No statistically significant differences were observed for sex, addictions, and psychotropic treatments.

Among psychiatric diagnoses, only "schizophrenia spectrum and other psychotic disorders" had a significant association with 25(OH)D.

The diagnostic group "Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders" significantly varied with 25(OH)D in univariate analysis ( $p$ -value = 0.044). Two other diagnostic categories ("bipolar and related disorders" and "substance-use and addictive disorders") did not reach the significance limit ( $p$ -value = 0.108 and 0.092 respectively).

In a multivariate analysis, after adjusting on age, ethnic origin, BMI and season, the correlation between the "spectrum of schizophrenia and other psychotic disorders" and 25(OH)D was not found to be significant ( $F$ -value = 0.725;  $p$ -value = 0.39; degrees of freedom = 1).

#### d. CRP

Among patients who had a CRP measure, 85.6% had a CRP of less than or equal to 10 mg / L (**Table 1**). The mean CRP values with their 95% confidence intervals are reported for each variable in **Table 3**. The  $p$ -value for CRP univariate analysis for CRP are presented in "Statistical test" column.



CRP varied with age, BMI and certain diseases (hypertension, vascular history, chronic inflammatory diseases). CRP was not correlated with psychiatric diagnosis.

CRP levels were analyzed because it was a parameter easier to appreciate from a clinical point of view. When we used  $\log(\text{CRP})$ , we found the same associations: age ( $p$ -value = 0.0006), BMI ( $p$ -value <  $10^{-12}$ ), hypertension ( $p$ -value = 0.04), vascular history ( $p$ -value = 0.02), and chronic inflammatory diseases ( $p$ -value = 0.002). Additional associations were discovered as follows: ethnic origin ( $p$ -value = 0.05), diabetes ( $p$ -value = 0.02) and psychotropic treatment (antipsychotics  $p$ -value = 0.02; other psychotropic treatments  $p$ -value = 0.02).

#### e. Relationship between 25(OH)D and CRP

The correlation between 25(OH)D and the logarithm of CRP was significant (correlation coefficient  $R = -0.194$ ;  $p$ -value <  $10^{-5}$ ; degrees of freedom = 561) (**Figure 2**) which gives a  $R^2 = 0.037$ . This correlation was also observed when using only the CRP values  $\leq 10$  (correlation coefficient  $R = -0.169$ ;  $p$ -value <  $10^{-3}$ ; degrees of freedom = 489;  $R^2 = 0.028$ ). This correlation remained significant in multivariate analysis, including factors such as age and BMI (correlation coefficient  $R^2 = 0.05$ ;  $p$ -value <  $10^{-5}$ ; degrees of freedom = 526).

## 4. Discussion

This study is the third French study exploring the relationship between vitamin D and psychiatric disorders, and it is, to the best of our knowledge, the first study in France investigating the relationship between vitamin D and CRP in a psychiatric population.

In our large sample of 604 patients defined according to our inclusion criteria, 80.6% were found to be deficient in vitamin D, 46.9% of which presented severe to moderate deficiency and 9.6% severe deficiency. Vitamin D deficiency severity was more marked in the study sample than in the general French population (10) (data in the Results section).

The study of Bonnot et al in France reported a higher rate of vitamin D deficiency than in our study (95.5% vs 80.6%); however the population was different as the study included teenagers residing in Paris at a higher latitude (28). The Belzeaux et al French study, obtained more important rates of severe to moderate vitamin D deficiency (<50 nmol/L) than in our cohort

(80.5% vs 41.7%) (25). This result is extremely low considering the latitude of Marseille city, which is further south than Lyon.

Concerning psychiatric patients, our results are comparable with studies in other countries: 80.6% of patients with vitamin D < 75 nmol/L versus 85.6% in Netherlands (27), 85.5% in Sweden (92), 85% in Louisiana (24). Concerning patients with schizophrenia, 55.7% of our sample presented severe to moderate deficits. This result is lower than those found in the foreign literature: 74% in New Zealand (49) and 80% in German (34). Bazzano et al (Louisiana) and Akinlade et al (Nigeria) found results similar to ours with respectively 51.4% and 58.3% (23,24,34,49). These differences could be explained by the different latitudes of the countries and the different sun exposure as well as different demographic of the study populations.

Our results showed that vitamin D varied with age, ethnic origin, BMI and the season, results which were expected. Indeed, skin pigmentation affects the absorption of vitamin D (1), and the vitamin D winter measures are lower than those of the summer because UVBs allow the synthesis of vitamin D. Vitamin D serum concentrations have been shown to be inversely correlated with BMI and biochemical markers of adiposity (7). Among psychiatric patients, the Bazzano et al study only found ethnic origin as a factor modifying vitamin D among several variables (age, gender, employment, length of hospitalization, addictions, cardiovascular risk factors), which did not include season and BMI (24). In a systematic review of the literature, Adamson et al synthesized factors modifying vitamin D in patients with psychotic disorders (83). They found a positive correlation for season, ethnic origin, parathyroid hormone, whereas they did not find a correlation for BMI, age, gender, tobacco and duration of illness. The English study by Lally et al found the same correlations than ours, namely a link with ethnic origin, BMI, CRP, hypertension, dyslipidemia and the absence of significant correlation with sex, urban or rural character, tobacco and alcohol use (45). Cardiovascular risk factors and cardiac history correlated with vitamin D levels in our study, which is also consistent with literature (22).

Regarding the relationship between vitamin D and psychiatric disorders, published studies reported a link, however few considered variables modifying vitamin D (23,24,34,49,92). In our study, vitamin D was correlated only to the diagnosis "spectrum of schizophrenia and other psychotic disorders", but this relationship did not remain significant when variables modifying vitamin D (age, season, BMI, origin ethnic) were considered. It is also possible that

patients with schizophrenia are more likely to be persons with poor nutrition habits and less likely to be exposed to the sun.

Regarding CRP, the factors influencing CRP in our study were age, BMI, hypertension, vascular history and chronic inflammatory diseases. These elements are consistent with the literature (93–96) and confirm the validity of the results in our cohort. In the univariate analysis, CRP was not correlated with psychiatric diagnoses contrary to what we expected (75,76,87). This could be related to CRP measurement which were not performed by an ultra-sensitive method with a detection limit only of 0.6 mg/L.

The study showed an inverse relationship between vitamin D and CRP in our psychiatric population, independent of the factors modifying these two variables (age and BMI). As mentioned in the introduction, the literature on the relationship between inflammation and vitamin D in psychiatric populations found contradictory results (45,61,69). Our study showing an inverse relationship between vitamin D and CRP is consistent with the results of the literature in non-psychiatric populations (74,97). However, this is a transversal study so we cannot establish a causal relationship.

The study had several limitations. This is a retrospective study with extraction of data from computer files. It is possible that all the relevant data were not collected. Also at the time of the medical exam, it is possible that the patients did not remember properly all the relevant information, especially for the medical history and addictions. We chose to retain only the main psychiatric diagnosis in our study, but some patients had several psychiatric diagnoses. Failure to take into account these comorbidities may explain the lack of significance of certain results. The absorption of vitamin D varies according to skin color, but this variable was not available so we used the place of birth as a proxy.

In conclusion, this study found that patients hospitalized in psychiatry were more deficient in vitamin D than the general population. Vitamin D was correlated with schizophrenia in univariate analysis, but this relationship did not remain significant when taking into account age and BMI. Vitamin D was negatively correlated to CRP in this psychiatric population as in the general population.

## 5. References

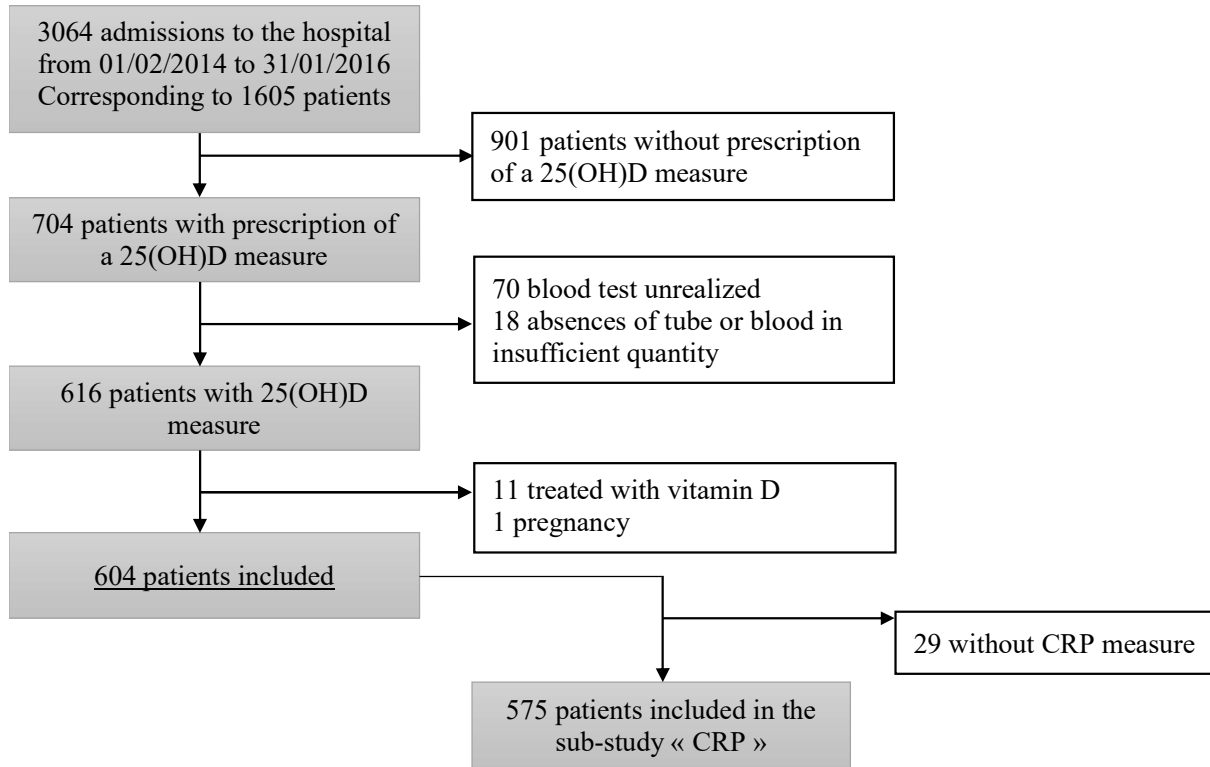
- Abdullah, A.K., Khan, S., Mustafa, S.F., Qutubuddin, A.A., Davis, C.M., 2012. Vitamin d status and cardiometabolic risk factors in long-term psychiatric inpatients. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 14. doi:10.4088/PCC.11m01221
- Abramson, J.L., Weintraub, W.S., Vaccarino, V., 2002. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertens. Dallas Tex* 1979 39, 197–202.
- Adamson, J., Lally, J., Gaughran, F., Krivoy, A., Allen, L., Stubbs, B., 2017. Correlates of vitamin D in psychotic disorders: A comprehensive systematic review. *Psychiatry Res.* 249, 78–85. doi:10.1016/j.psychres.2016.12.052
- Akinlade, K.S., Olaniyan, O.A., Lasebikan, V.O., Rahamon, S.K., 2017. Vitamin D Levels in Different Severity Groups of Schizophrenia. *Front. Psychiatry* 8. doi:10.3389/fpsyt.2017.00105
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. American Psychiatric Pub.
- Anglin, R.E.S., Samaan, Z., Walter, S.D., McDonald, S.D., 2013. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 202, 100–107. doi:10.1192/bjp.bp.111.106666
- Balion, C., Griffith, L.E., Striffler, L., Henderson, M., Patterson, C., Heckman, G., Llewellyn, D.J., Raina, P., 2012. Vitamin D, cognition, and dementia A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 79, 1397–1405. doi:10.1212/WNL.0b013e31826c197f
- Bazzano, A.N., Littrell, L., Lambert, S., Roi, C., 2016. Factors associated with vitamin D status of low-income, hospitalized psychiatric patients: results of a retrospective study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 12, 2973–2980. doi:10.2147/NDT.S122979
- Belvederi Murri, M., Respino, M., Masotti, M., Innamorati, M., Mondelli, V., Pariante, C., Amore, M., 2013. Vitamin D and psychosis: mini meta-analysis. *Schizophr. Res.* 150, 235–239. doi:10.1016/j.schres.2013.07.017
- Belzeaux, R., Boyer, L., Ibrahim, E.C., Féron, F., Leboyer, M., Fond, G., 2015. Mood disorders are associated with a more severe hypovitaminosis D than schizophrenia. *Psychiatry Res.* 229, 613–616. doi:10.1016/j.psychres.2015.04.039
- Boerman, R., Cohen, D., Schulte, P.F.J., Nugter, A., 2016. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Adult Outpatients With Bipolar Disorder or Schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* doi:10.1097/JCP.0000000000000580
- Bonnot, O., Inaoui, R., Raffin-Viard, M., Bodeau, N., Coussieu, C., Cohen, D., 2011. Children and adolescents with severe mental illness need vitamin D supplementation regardless of disease or treatment. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 21, 157–161. doi:10.1089/cap.2010.0079
- Cannell, J.J., 2008. Autism and vitamin D. *Med. Hypotheses* 70, 750–759. doi:10.1016/j.mehy.2007.08.016
- Chen, N., Wan, Z., Han, S.-F., Li, B.-Y., Zhang, Z.-L., Qin, L.-Q., 2014. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 6, 2206–2216. doi:10.3390/nu6062206

- Danesh, J., Wheeler, J.G., Hirschfield, G.M., Eda, S., Eiriksdottir, G., Rumley, A., Lowe, G.D.O., Pepys, M.B., Gudnason, V., 2004. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 350, 1387–1397. doi:10.1056/NEJMoa032804
- Dealberto, M.-J., 2010. Ethnic origin and increased risk for schizophrenia in immigrants to countries of recent and longstanding immigration. *Acta Psychiatr. Scand.* 121, 325–339. doi:10.1111/j.1600-0447.2009.01535.x
- Ding, C., Gao, D., Wilding, J., Trayhurn, P., Bing, C., 2012. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br. J. Nutr.* 108, 1915–1923. doi:10.1017/S0007114512003285
- Ebrahimi, M., Heidari-Bakavoli, A.R., Shoeibi, S., Mirhafez, S.R., Moohebaty, M., Esmaily, H., Ghazavi, H., Saberi Karimian, M., Parizadeh, S.M.R., Mohammadi, M., Mohaddes Ardabili, H., Ferns, G.A., Ghayour-Mobarhan, M., 2016. Association of Serum hs-CRP Levels With the Presence of Obesity, Diabetes Mellitus, and Other Cardiovascular Risk Factors. *J. Clin. Lab. Anal.* 30, 672–676. doi:10.1002/jcla.21920
- Endres, D., Dersch, R., Stich, O., Buchwald, A., Perlov, E., Feige, B., Maier, S., Riedel, A., van Elst, L.T., 2016. Vitamin D Deficiency in Adult Patients with Schizophreniform and Autism Spectrum Syndromes: A One-Year Cohort Study at a German Tertiary Care Hospital. *Front. Psychiatry* 7, 168. doi:10.3389/fpsy.2016.00168
- Grant, W.B., Wimalawansa, S.J., Holick, M.F., Cannell, J.J., Pludowski, P., Lappe, J.M., Pittaway, M., May, P., 2015. Emphasizing the Health Benefits of Vitamin D for Those with Neurodevelopmental Disorders and Intellectual Disabilities. *Nutrients* 7, 1538–1564. doi:10.3390/nu7031538
- Grudet, C., Malm, J., Westrin, Å., Brundin, L., 2014. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood. *Psychoneuroendocrinology* 50, 210–219. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.08.016
- Humble, M.B., 2010. Vitamin D, light and mental health. *J. Photochem. Photobiol. B, Special issue on Solar Radiation and Human Health* 101, 142–149. doi:10.1016/j.jphotobiol.2010.08.003
- Inoshita, M., Numata, S., Tajima, A., Kinoshita, M., Umehara, H., Nakataki, M., Ikeda, M., Maruyama, S., Yamamori, H., Kanazawa, T., Shimodera, S., Hashimoto, R., Imoto, I., Yoneda, H., Iwata, N., Ohmori, T., 2016. A significant causal association between C-reactive protein levels and schizophrenia. *Sci. Rep.* 6, 26105. doi:10.1038/srep26105
- Lally, J., Gardner-Sood, P., Firdosi, M., Iyegbe, C., Stubbs, B., Greenwood, K., Murray, R., Smith, S., Howes, O., Gaughran, F., 2016. Clinical correlates of vitamin D deficiency in established psychosis. *BMC Psychiatry* 16, 76. doi:10.1186/s12888-016-0780-2
- Liefaard, M.C., Ligthart, S., Vitezova, A., Hofman, A., Uitterlinden, A.G., Kiefte-de Jong, J.C., Franco, O.H., Zillikens, M.C., Dehghan, A., 2015. Vitamin D and C-Reactive Protein: A Mendelian Randomization Study. *PLoS One* 10, e0131740. doi:10.1371/journal.pone.0131740
- McGrath, J., 1999. Hypothesis: Is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr. Res.* 40, 173–177. doi:10.1016/S0920-9964(99)00052-3
- Menkes, D.B., Lancaster, K., Grant, M., Marsh, R.W., Dean, P., du Toit, S.A., 2012. Vitamin D status of psychiatric inpatients in New Zealand's Waikato region. *BMC Psychiatry* 12, 68. doi:10.1186/1471-244X-12-68

- Mersch, P.P.A., Middendorp, H.M., Bouhuys, A.L., Beersma, D.G.M., van den Hoofdakker, R.H., 1999. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *J. Affect. Disord.* 53, 35–48. doi:10.1016/S0165-0327(98)00097-4
- Miller, B.J., Culpepper, N., Rapaport, M.H., 2014. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses* 7, 223–230. doi:10.3371/CSRP.MICU.020813
- National database, n.d. Insee - National Institute of Statistics and Economic Studies.
- Sepehrmanesh, Z., Kolahdooz, F., Abedi, F., Mazrooi, N., Assarian, A., Asemi, Z., Esmailzadeh, A., 2016. Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J. Nutr.* 146, 243–248. doi:10.3945/jn.115.218883
- Shin, Y.-C., Jung, C.-H., Kim, H.-J., Kim, E.-J., Lim, S.-W., 2016. The associations among vitamin D deficiency, C-reactive protein, and depressive symptoms. *J. Psychosom. Res.* doi:10.1016/j.jpsychores.2016.10.001
- Spedding, S., 2014. Vitamin D and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws. *Nutrients* 6, 1501–1518. doi:10.3390/nu6041501
- Stewart, A.E., Roecklein, K.A., Tanner, S., Kimlin, M.G., 2014. Possible contributions of skin pigmentation and vitamin D in a polyfactorial model of seasonal affective disorder. *Med. Hypotheses* 83, 517–525. doi:10.1016/j.mehy.2014.09.010
- Tabatabaeizadeh, S.-A., Avan, A., Bahrami, A., Khodashenas, E., Esmaeili, H., Ferns, G.A., Abdizadeh, M.F., Ghayour-Mobarhan, M., 2017. High-dose supplementation of vitamin D affects measures of systemic inflammation: reductions in High-Sensitivity C-Reactive Protein level and Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) distribution. *J. Cell. Biochem.* n/a-n/a. doi:10.1002/jcb.26084
- Thanakun, S., Pornprasertsuk-Damrongsri, S., Izumi, Y., 2017. Increased oral inflammation, leukocytes, and leptin, and lower adiponectin in overweight or obesity. *Oral Dis.* doi:10.1111/odi.12679
- Valipour, G., Saneei, P., Esmailzadeh, A., 2014. Serum Vitamin D Levels in Relation to Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 3863–3872. doi:10.1210/jc.2014-1887
- Valkanova, V., Ebmeier, K.P., Allan, C.L., 2013. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Affect. Disord.* 150, 736–744. doi:10.1016/j.jad.2013.06.004
- Vernay, M., Sponga, M., Salanave, B., Oleko, A., Deschamps, V., Malon, A., Castetbon, K., 2011. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006–2007). *Cah. Nutr. Diététique, 9es Journées Francophones de Nutrition* 46, S50–S51. doi:10.1016/S0007-9960(11)70083-9
- Zhang, Y., Leung, D.Y.M., Richers, B.N., Liu, Y., Remigio, L.K., Riches, D.W., Goleva, E., 2012. Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1. *J. Immunol.* 188, 2127–2135. doi:10.4049/jimmunol.1102412
- Zhu, D., Liu, Y., Zhang, A., Chu, Z., Wu, Q., Li, H., Ge, J., Dong, Y., Zhu, P., 2015. High levels of vitamin D in relation to reduced risk of schizophrenia with elevated C-reactive protein. *Psychiatry Res.* 228, 565–570. doi:10.1016/j.psychres.2015.05.051

## 6. Figures and Tables

**Figure 1:** Flow chart



**Table 1:** Characteristics of the population

	n	%
Gender		
- Female	268	44.37%
- Male	336	55.63%
Age (years)		
- 18 to 29	110	18.21%
- 30 to 54	328	54.31%
- 55 to 74	137	22.68%
- ≥ 75	29	4.80%
Ethnic origin (region of birth)		
- Metropolitan France	493	81.62%
- Rest of Europe	17	2.82%
- French overseas territories and departments	8	1.33%
- North Africa	48	7.95%
- Central and South Africa	17	2.81%
- Others	13	2.15%
<i>Missing data</i>	8	1.32%
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )		
- < 18.5	55	9.11%
- ≥ 18.5 and < 25	258	42.72%
- ≥ 25 and < 30	152	25.16%
- > 30	103	17.05%
<i>Missing data</i>	36	5.96%
Urban/rural		
- Urban	513	84.93%
- Rural	91	15.07%
First hospitalization		
- Yes	215	35.60%
- No	389	64.40%
Medical history		
- Bone fracture(s)	116	19.21%
- Diabetes	45	7.45%
- Hypertension	85	14.07%
- Dyslipidemia	63	10.43%
- Vascular history	60	9.93%
- Cardiac history	16	2.65%
- Cancer	32	5.30%
- Chronic inflammatory disease	73	12.09%
<i>Missing data</i>	5	0.83%
Use of toxics		
- tobacco	350	57.95%
- alcohol	193	31.95%
- cannabis	122	20.20%
<i>Missing data</i>	14	2.32%
Psychiatric diagnoses		



- Neurodevelopmental disorders	40	6.62%
- Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders	219	36.26%
- Bipolar and related disorders	80	13.25%
- Depressive disorders	98	16.23%
- Anxiety disorders	6	0.99%
- Disruptive, impulse control and conduct disorders	8	1.32%
- Substance use and addictive disorders	53	8.77%
- Neurocognitive disorders	27	4.47%
- Personality disorders	73	12.09%
<hr/>		
Psychotropic treatment		
- antipsychotics	307	50.83%
- other psychotropic substances	365	60.43%
<i>Missing data</i>	27	4.47%
<hr/>		
Season		
- February to May	163	26.99%
- June to September	183	30.30%
- October to January	258	42.72%
<hr/>		
25(OH)D (nmol/L)		
- ≥ 75	117	19.37%
- ≥ 50 and < 75	204	33.77%
- ≥ 25 and < 50	225	37.25%
- < 25	58	9.61%
<hr/>		
C Reactive Protein (mg/L)		
- < 3	290	48.01%
- ≥ 3 and < 10	192	31.79%
- > 10	81	13.41%
<i>Missing data</i>	41	6.79%
<hr/>		

**Table 2:** Variation of 25(OH)D with selected variables

	Mean 25(OH)D (nmol/L)	95% Confidence Interval	Statistical test (p-value)
Gender			0.536
- Female	55.29	[52.49-58.10]	
- Male	54.05	[51.30-56.79]	
Age (years)			0.005
- 18 to 29	57.15	[53-61.29]	
- 30 to 54	51.43	[48.81-54.05]	
- 55 to 74	59.77	[55.39-64.14]	
- ≥ 75	56.45	[45.65-67.25]	
Ethnic origin (region of birth)			0.011
- Metropolitan France	55.86	[53.66-58.06]	
- Rest of Europe	58.53	[46.40-70.66]	
- French overseas territories and departments	51	[26.61-75.39]	
- North Africa	46.33	[39.81-52.85]	
- Central and South Africa	43.76	[35.45-52.08]	
- Others	41.23	[30.64-51.82]	
<i>Missing data</i>	66.62	[49.83-83.42]	
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )			0.00007
- < 18.5	58.62	[51.80-65.43]	
- ≥ 18.5 and < 25	57.71	[54.46-60.95]	
- ≥ 25 and < 30	53.51	[49.67-57.35]	
- > 30	48.27	[44.41-52.13]	
<i>Missing data</i>	48.92	[41.98-55.85]	
Urban/rural			0.112
- Urban	58.37	[51.78-56.08]	
- Rural	53.93	[53.59-63.15]	
First hospitalization			0.441
- Yes	53.56	[50.50-56.62]	
- No	55.17	[52.63-57.72]	
Medical history			
- Bone fracture(s)	56.05	[51.49-60.61]	0.524
- Diabetes	48.51	[41.39-55.63]	0.078
- Hypertension	60.09	[54.50-65.68]	0.030
- Dyslipidemia	52.51	[47.08-57.94]	0.045
- Vascular history	57.25	[50.83-63.67]	0.406
- Cardiac history	70	[56.20-83.80]	0.012
- Cancer	61.91	[51.35-72.46]	0.091
- Chronic inflammatory disease	55.15	[48.95-61.35]	0.880
<i>Missing data</i>	37.6	[29.77-45.43]	
Use of toxics			
- tobacco	53.87	[51.43-56.31]	0.339
- alcohol	53.89	[50.50-57.27]	0.586
- cannabis	53.3	[48.99-57.60]	0.487

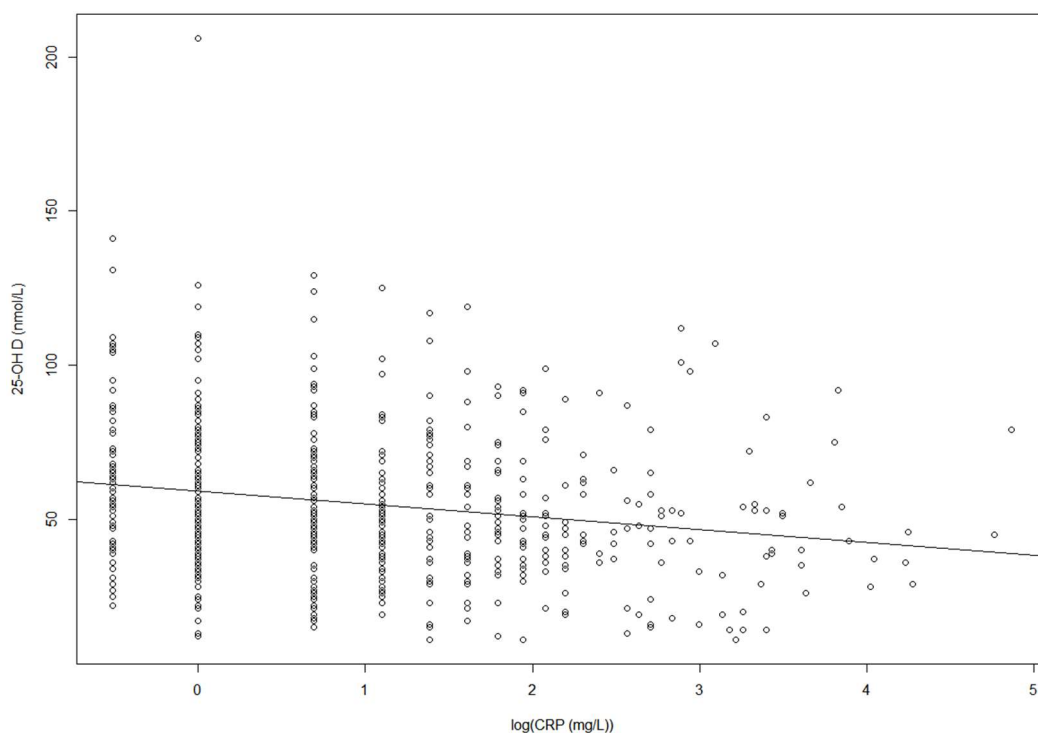
<i>Missing data</i>	51.36	[38.07-64.64]	
Psychiatric diagnoses			0.192
- Neurodevelopmental disorders	58.88	[47.97-69.78]	
- Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders	51.93	[48.73-55.13]	
- Bipolar and related disorders	58.71	[53.16-64.26]	
- Depressive disorders	54.97	[50.66-59.28]	
- Anxiety disorders	52.33	[19.64-85.02]	
- Disruptive, impulse control and conduct disorders	63.75	[42.85-84.65]	
- Substance use and addictive disorders	49.17	[42.29-56.05]	
- Neurocognitive disorders	56.58	[47.70-65.45]	
- Personality disorders	57.77	[52.36-63.17]	
Psychotropic treatment			
- antipsychotics	54.39	[51.51-57.26]	0.904
- other psychotropic substances	53.93	[51.37-56.50]	0.468
<i>Missing data</i>	56.67	[47.97-65.37]	
Season			0.00001
- February to May	50.78	[47.56-53.99]	
- June to September	61.66	[57.90-65.42]	
- October to January	52.01	[48.95-55.07]	
C Reactive Protein (mg/L)			0.012
- < 3	59.17	[56.18-62.15]	
- ≥ 3 and < 10	51.33	[48.21-54.44]	
- > 10	48.13	[43.02-53.25]	

**Table 3:** Variation of CRP with selected variables

	Mean CRP level (mg/L)	95% Confidence Interval	Statistical test (p-value)
Gender			0.770
- Female	5.94	[4.68-7.19]	
- Male	6.23	[4.80-7.65]	
Age (years)			0.008
- 18 to 29	5.29	[2.76-7.83]	
- 30 to 54	5.1	[4.21-5.99]	
- 55 to 74	8.37	[5.49-11.24]	
- ≥ 75	10.56	[4.18-16.94]	
Ethnic origin (region of birth)			0.676
- Metropolitan France	6.38	[5.24-7.51]	
- Rest of Europe	3.7	[1.96-5.44]	
- French overseas territories and departments	3.5	[1.40-5.59]	
- North Africa	6.38	[3.20-9.56]	
- Central and South Africa	1.24	[0.72-1.75]	
- Others	5.85	[1.62-10.07]	
<i>Missing data</i>	5	[0.85-9.14]	
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )			0.002
- < 18.5	3.74	[1.56-5.91]	
- ≥ 18.5 and < 25	5.39	[3.94-6.85]	
- ≥ 25 and < 30	5.81	[4.13-7.49]	
- > 30	7.3	[5.43-9.17]	
<i>Missing data</i>	12.39	[4.35-20.43]	
Urban/rural			0.817
- Urban	6.15	[5.16-7.14]	
- Rural	5.8	[2.52-9.08]	
First hospitalization			0.766
- Yes	6.3	[4.42-8.18]	
- No	5.99	[4.89-7.09]	
Medical history			
- Bone fracture(s)	6.64	[4.78-8.51]	0.610
- Diabetes	6.54	[3.87-9.21]	0.807
- Hypertension	8.69	[4.73-12.64]	0.033
- Dyslipidemia	5.54	[2.97-8.10]	0.694
- Vascular history	10.99	[4.96-17.01]	0.002
- Cardiac history	7.51	[-1.44-16.46]	0.630
- Cancer	5.59	[1.96-5.22]	0.260
- Chronic inflammatory disease	8.33	[5.34-11.32]	0.097
<i>Missing data</i>	3.52	[-2.48-9.52]	
Use of toxics			
- tobacco	5.72	[4.42-7.08]	0.408
- alcohol	4.97	[3.77-6.18]	0.120
- cannabis	6.63	[3.31-9.94]	0.585

<i>Missing data</i>	6.52	[-2.48-9.52]	
<b>Psychiatric diagnoses</b>			
- Neurodevelopmental disorders	6.39	[3.43-9.35]	0.871
- Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders	6.15	[4.50-7.79]	
- Bipolar and related disorders	5.67	[3.05-8.29]	
- Depressive disorders	7.7	[4.07-11.33]	
- Anxiety disorders	1.7	[0.72-2.68]	
- Disruptive, impulse control and conduct disorders	5.94	[-3.07-14.96]	
- Substance use and addictive disorders	6.28	[3.99-8.56]	
- Neurocognitive disorders	5.43	[2.75-8.11]	
- Personality disorders	4.6	[3.22-5.97]	
<b>Psychotropic treatment</b>			
- antipsychotics	6.2	[5.06-7.34]	0.828
- other psychotropic substances	6.5	[5.17-7.83]	0.310
<i>Missing data</i>	6.08	[2.84-9.31]	
<b>Season</b>			
- February to May	7.16	[4.89-9.44]	0.141
- June to September	4.68	[3.61-5.75]	
- October to January	6.41	[4.84-7.97]	
<b>25(OH)D (nmol/L)</b>			
- ≥ 75	5.39	[2.73-8.06]	
- ≥ 50 and < 75	4.83	[3.79-5.86]	
- ≥ 25 and < 50	7.17	[5.30-9.04]	
- < 25	7.95	[5.55-10.35]	

**Figure 2:** Correlation between 25(OH)D and log(CRP)



## Discussion générale de la thèse

L'étude de la vitamine D dans les pathologies psychiatriques est un vaste champ d'étude. Nous avons, dans ce travail de thèse, tenté d'élucider les mécanismes expliquant le rôle de la vitamine D dans les pathologies psychiatriques afin de comprendre l'intérêt de notre étude. La revue bibliographique de cette thèse nous a permis de montrer pourquoi et comment la vitamine D pourrait avoir un rôle dans les pathologies psychiatriques grâce aux études neurobiologiques et aux études épidémiologiques soulignant le rôle de facteurs tels que la saison, l'origine ethnique, l'ensoleillement et la latitude.

Nous avons abordé dans ce travail spécifiquement les pathologies schizophréniques et dépressives. En effet, la littérature est plus abondante sur ces pathologies. Il a donc été choisi de ne pas développer davantage le lien entre vitamine D et autisme ou pathologies neuro-dégénératives car le sujet aurait été trop vaste. Mais ce sujet a déjà suscité de nombreuses recherches.

De même, il n'a pas été traité dans ce travail la question du statut vitaminique D dans la période périnatale et ces éventuelles conséquences sur la survenue de pathologies psychiatriques. Peu d'auteurs se sont intéressés à cette question, notamment en raison de la logistique que des études longitudinales nécessitent. Les quelques études apportent des résultats contradictoires : les études chez les rats ou souris mettent en évidence des effets comportementaux retrouvés à l'âge adulte (mais pas toujours répliquables) (98,99) alors que les rares études de cohorte ne retrouvent pas d'association entre un taux bas de vitamine D durant la période périnatale ou la première année de vie et la schizophrénie (100–102).

Notre étude réalisée sur un échantillon d'une population psychiatrique française vient compléter les études internationales déjà nombreuses sur le sujet et vient apporter de nouvelles données françaises jusque-là peu nombreuses. L'étude est cohérente avec la littérature car les résultats étaient ceux attendus : variation de la vitamine D avec l'âge, l'IMC, l'origine ethnique comme nous l'avons expliqué dans la première partie de ce travail. Il a été montré que notre population psychiatrique est plus carencée en vitamine D qu'un échantillon représentatif de la population générale. Cette étude, comme les autres études similaires en

France et à l'étranger, met donc en avant la forte prévalence de carence en vitamine D dans la population psychiatrique.

Concernant les autres résultats de l'étude, un lien significatif entre vitamine D et le diagnostic de « Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques » a été trouvé. Cependant cette relation n'est plus significative en analyse multivariée lorsque nous l'ajustons sur les facteurs confondants. On peut donc se demander si le lien qui est trouvé entre la carence en vitamine D et la schizophrénie dans cette étude, comme dans d'autres études, ne serait pas expliqué par d'autres facteurs tels que l'IMC, l'âge ou l'origine ethnique. En effet, il y a de nombreux facteurs confondants liés à cette population spécifique qu'est la population psychiatrique et qui pourrait expliquer ces différences. La population psychiatrique est une population souvent plus précaire, souvent marquée par des carences psychiques (et traumatismes psychiques, migration, ...) mais aussi physiques (alimentation). Ainsi pour l'heure, bien que nous ayons montré le rôle de la vitamine D sur le système nerveux dans notre revue bibliographique, les études réalisées sur la vitamine D et les pathologies psychiatriques sont des études transversales qui ne permettent pas d'établir un lien de cause à effet. Les études futures devront être des essais cliniques contrôlés, randomisés, en double aveugle, contre placebo pour établir un lien causal.

Dans un second temps, il a été montré que dans notre population la vitamine D était inversement corrélée à la CRP. Nous pouvons supposer que notre population a certainement des taux plus hauts de CRP que la population générale, mais cette hypothèse n'a pas pu être vérifiée en l'absence de données de cohorte française et en l'absence de dosage de CRP-us dans notre étude. Mais si cette hypothèse se vérifiait, elle conforterait les études suggérant que les pathologies psychiatriques sont liées à une inflammation. Or, la revue bibliographique de cette thèse démontre le rôle de la vitamine D dans l'inflammation. Ce rôle explique l'intérêt des études sur la vitamine D dans de nombreuses pathologies. On peut supposer que, comme dans d'autres pathologies et bien qu'elle ait un rôle sur le cerveau, la vitamine D n'a pas un rôle spécifique sur les pathologies psychiatriques mais un rôle aspécifique par diminution de l'inflammation. Ceci est en accord avec les données récentes sur une origine inflammatoire des pathologies psychiatriques. Nous rappelons que la méta-analyse de Chen et al (74) montre qu'une supplémentation en vitamine D permet une diminution de la CRP en population générale de 1,08mg/L.

De même, les données récentes sur le lien entre déséquilibres du microbiote intestinal ou dysbiose intestinale et pathologies psychiatriques, allant jusqu'à parler de l'intestin comme d'un « deuxième cerveau », vont dans le sens du rôle de la vitamine D dans les pathologies psychiatriques. La dysbiose intestinale a probablement un lien avec l'alimentation donc avec le statut vitaminique. De plus, alors que le rôle du microbiote dans les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) a été largement montré, les études tendent à montrer que l'activité et donc la sévérité des MICI est inversement corrélée au statut vitaminique D (103). Ce lien s'appuie sur le rôle inflammatoire de la vitamine D selon les études en laboratoire. Il est désormais conseillé de supplémenter ces patients en vitamine D compte tenu de la sûreté et du moindre coût de cette supplémentation (104). Compte tenu du probable rôle à la fois de la dysbiose intestinale et de l'inflammation dans les troubles psychiatriques, les arguments pour un dosage systématique et/ou une supplémentation plus large de la population psychiatrique en vitamine D se pose.

Un dosage de vitamine D est assez onéreux en France puisqu'il coûte environ 30 euros, alors qu'une ampoule de vitamine D coûte seulement 1 euro à 1,50 euros. La Haute Autorité de Santé retient seulement 6 cas où le dosage vitaminique D est nécessaire (suspicion de rachitisme ou d'ostéomalacie, suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de trois mois après transplantation, avant et après une chirurgie bariatrique, évaluation et de la prise en charge des personnes âgées sujettes aux chutes répétées, pour respecter les résumés des caractéristiques du produit des médicaments préconisant la réalisation du dosage) (3). En dehors de ces situations et sachant que 80% de la population française est carencée en vitamine D, l'Assurance Maladie autorise, en accord avec la Haute Autorité de Santé, une supplémentation en vitamine D sans dosage de la vitamine D (105). D'autant plus qu'il est souligné que d'après les données disponibles, il est peu probable d'observer des signes de toxicité avec des apports journaliers inférieurs à 10 000 UI.

Ainsi, même en l'absence à l'heure actuelle de certitude concernant le rôle de la vitamine D dans les pathologies psychiatriques, la supplémentation en vitamine D devrait être plus large, notamment l'hiver. Les études futures devront confirmer le rôle de la vitamine D dans les pathologies psychiatriques via une action anti-inflammatoire, une action sur le microbiote intestinal ou encore une action plus directe sur le système nerveux.



## Conclusions

La vitamine D est une hormone stéroïde connue pour son rôle dans l'ostéomalacie et le rachitisme. Mais son rôle a été étendu aux pathologies cardiovasculaires, aux cancers, au diabète et plus récemment aux pathologies neurologiques et psychiatriques.

Dans ce travail, sont exposées des données générales sur la vitamine D et sa synthèse avant que soient expliqués les raisons qui ont motivées la recherche d'un lien entre vitamine D et pathologies psychiatriques. Puis, une revue bibliographique de la littérature met en évidence la fréquence de la carence en vitamine D dans les populations psychiatriques mais expose aussi le manque de données françaises. Par ailleurs, cette revue met en évidence le probable rôle de la vitamine D dans l'inflammation dans la population générale (et dans de rares études en population psychiatrique).

Dans ce contexte, il apparaissait intéressant de réaliser une étude rétrospective afin de compléter les rares données autour de la vitamine D et des troubles psychiatriques en France, et autour du lien entre vitamine D et CRP. L'étude a porté sur un recueil rétrospectif et informatique des dossiers de 604 patients hospitalisés en psychiatrie et ayant bénéficié d'un dosage en vitamine D. Ainsi, le statut vitaminique D de cette population psychiatrique a pu être comparé aux données d'un échantillon représentatif de la population générale. Ce travail a mené à la réalisation d'un article, présenté ici, qui a été soumis pour publication le 17 juillet 2017 à la revue *Psychiatry Research*.

Ce travail a montré des résultats concordants avec les données de la littérature internationale en mettant en évidence une carence vitaminique D plus marquée pour les patients hospitalisés en psychiatrie comparés à la population générale. Par ailleurs, il existe une corrélation entre schizophrénie et vitamine D mais ce lien disparaît lorsque des facteurs confondants sont pris en compte. La mise en évidence d'un lien inverse entre vitamine D et CRP conforte l'idée du rôle de la vitamine D dans l'inflammation.

Ainsi ce travail met en lumière les données actuelles sur la vitamine D et les pathologies psychiatriques et les complète grâce à de nouvelles données françaises. Il peut être suggéré au terme de ce travail que la vitamine D n'est pas un facteur causal en tant que tel, mais qu'elle

peut avoir un rôle dans la genèse des pathologies psychiatriques via un probable rôle dans l'inflammation. Des études futures devront confirmer cette hypothèse.

Ce travail soulève également la question d'une supplémentation plus fréquente en vitamine D, notamment l'hiver, sachant les taux élevés d'insuffisance ou de carence en France et dans le monde. En attendant les résultats de ces futures études et d'après la Haute Autorité de Santé, l'évaluation du rapport bénéfice risque d'une supplémentation en vitamine D est en faveur d'une supplémentation, sans qu'un dosage sanguin préalable ne soit nécessaire.

**Le Président de la thèse,  
Professeur Jean-Louis TERRA**

Vu :  
**Pour Le Président de l'Université  
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est  
Professeur Gilles RODE**

Vu et permis d'imprimer :  
Lyon, le

## Bibliographie de la thèse

1. Stewart AE, Roecklein KA, Tanner S, Kimlin MG. Possible contributions of skin pigmentation and vitamin D in a polyfactorial model of seasonal affective disorder. *Med Hypotheses*. nov 2014;83(5):517-25.
2. Guillard J-C. La vitamine D [Internet]. Lavoisier. 2015. Professions Santé.
3. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. 2013. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation)
4. Thouvenot É, Camu W. Vitamine D et neurologie. *Presse Médicale*. 1 oct 2013;42(10):1398-404.
5. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences*. 1 déc 2006;22(12):1095-100.
6. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. mars 1995;61(3 Suppl):638S-645S.
7. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr*. 14 déc 2012;108(11):1915-23.
8. Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. *Presse Médicale*. 2011;40(7-8):673-82.
9. Académie nationale de médecine. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. 2012. <http://www.academie-medecine.fr/publication100100663/>
10. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oleko A, Deschamps V, Malon A, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006–2007). *Cah Nutr Diététique*. 1 déc 2011;46:S50-1.
11. Belaid S, Martin A, Schott A-M, Laville M, Le Goaziou M-F. La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, une réalité méconnue en médecine générale. *Presse Médicale*. 1 févr 2008;37(2, Part 1):201-6.
12. Millet P, Landel V, Virard I, Morello M, Féron F. Rôles bénéfiques de la vitamine D sur la neurodégénérescence et les troubles mentaux. 2014.
13. Shivakumar V, Kalmady SV, Amaresha AC, Jose D, Narayanaswamy JC, Agarwal SM, et al. Serum vitamin D and hippocampal gray matter volume in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 30 août 2015;233(2):175-9.
14. Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol*. janv 2013;34(1):47-64.
15. McGrath JJ, Barnett AG, Eyles DW. The association between birth weight, season of birth and latitude. *Ann Hum Biol*. oct 2005;32(5):547-59.

16. Saha S, Chant DC, Welham JL, McGrath JJ. The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatr Scand.* juill 2006;114(1):36-9.
17. Kinney DK, Teixeira P, Hsu D, Napoleon SC, Crowley DJ, Miller A, et al. Relation of schizophrenia prevalence to latitude, climate, fish consumption, infant mortality, and skin color: a role for prenatal vitamin d deficiency and infections? *Schizophr Bull.* mai 2009;35(3):582-95.
18. Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2003;29(3):587-93.
19. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull.* nov 2012;38(6):1118-23.
20. Cantor-Graae E, Selten J-P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry.* janv 2005;162(1):12-24.
21. Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med.* mai 2011;41(5):897-910.
22. Abdullah AK, Khan S, Mustafa SF, Qutubuddin AA, Davis CM. Vitamin d status and cardiometabolic risk factors in long-term psychiatric inpatients. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2012;14(1).
23. Akinlade KS, Olaniyan OA, Lasebikan VO, Rahamon SK. Vitamin D Levels in Different Severity Groups of Schizophrenia. *Front Psychiatry [Internet].* 2017.
24. Bazzano AN, Littrell L, Lambert S, Roi C. Factors associated with vitamin D status of low-income, hospitalized psychiatric patients: results of a retrospective study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:2973-80.
25. Belzeaux R, Boyer L, Ibrahim EC, Féron F, Leboyer M, Fond G. Mood disorders are associated with a more severe hypovitaminosis D than schizophrenia. *Psychiatry Res.* 30 sept 2015;229(1-2):613-6.
26. Berg AO, Melle I, Torjesen PA, Lien L, Hauff E, Andreassen OA. A Cross-Sectional Study of Vitamin D Deficiency Among Immigrants and Norwegians With Psychosis Compared to the General Population. *J Clin Psychiatry.* 6 avr 2010;71(12):1598-604.
27. Boerman R, Cohen D, Schulte PFJ, Nugter A. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Adult Outpatients With Bipolar Disorder or Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 21 sept 2016;
28. Bonnot O, Inaoui R, Raffin-Viard M, Bodeau N, Coussieu C, Cohen D. Children and adolescents with severe mental illness need vitamin D supplementation regardless of disease or treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* avr 2011;21(2):157-61.
29. Chan R, Chan D, Woo J, Ohlsson C, Mellström D, Kwok T, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and psychological health in older Chinese men in a cohort study. *J Affect Disord.* avr 2011;130(1-2):251-9.
30. Chekuri L, Thapa PB, Turturro CL, Mittal D, Messias E. Vitamin D Levels and Sociodemographic and Clinical Correlates in Individuals With Serious Mental Illness Admitted to an Acute Psychiatry Unit. *Prim Care Companion CNS Disord [Internet].* 30 avr 2015.

31. Cieslak K, Feingold J, Antonius D, Walsh-Messinger J, Dracxler R, Rosedale M, et al. Low Vitamin D levels predict clinical features of schizophrenia. *Schizophr Res.* nov 2014;159(2–3):543-5.
32. Collin C, Assmann KE, Deschasaux M, Andreeva VA, Lemogne C, Charnaux N, et al. Plasma vitamin D status and recurrent depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Eur J Nutr.* 27 juill 2016;1-10.
33. Crews M, Lally J, Gardner-Sood P, Howes O, Bonaccorso S, Smith S, et al. Vitamin D deficiency in first episode psychosis: A case–control study. *Schizophr Res.* nov 2013;150(2–3):533-7.
34. Endres D, Dersch R, Stich O, Buchwald A, Perlov E, Feige B, et al. Vitamin D Deficiency in Adult Patients with Schizophreniform and Autism Spectrum Syndromes: A One-Year Cohort Study at a German Tertiary Care Hospital. *Front Psychiatry.* 2016;7:168.
35. Ganji V, Milone C, Cody MM, McCarty F, Wang YT. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Int Arch Med.* 11 nov 2010;3:29.
36. Graham K a., Keefe R s., Lieberman J a., Calikoglu A s., Lansing K m., Perkins D o. Relationship of low vitamin D status with positive, negative and cognitive symptom domains in people with first-episode schizophrenia. *Early Interv Psychiatry.* 1 oct 2015;9(5):397-405.
37. Grønli O, Kvamme JM, Jorde R, Wynn R. Vitamin D deficiency is common in psychogeriatric patients, independent of diagnosis. *BMC Psychiatry.* 2014;14:134.
38. Grudet C, Malm J, Westrin Å, Brundin L. Suicidal patients are deficient in vitamin D, associated with a pro-inflammatory status in the blood. *Psychoneuroendocrinology.* déc 2014;50:210-9.
39. Hoogendijk WJG, Lips P, Dik MG, Deeg DJH, Beekman ATF, Penninx BWJH. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry.* mai 2008;65(5):508-12.
40. Humble MB, Gustafsson S, Bejerot S. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) among psychiatric out-patients in Sweden: Relations with season, age, ethnic origin and psychiatric diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* juill 2010;121(1–2):467-70.
41. Itzhaky D, Amital D, Gorden K, Bogomolni A, Arnson Y, Amital H. Low serum vitamin D concentrations in patients with schizophrenia. *Isr Med Assoc J IMAJ.* févr 2012;14(2):88-92.
42. Jamilian H, Bagherzadeh K, Nazeri Z, Hassanijirdehi M. Vitamin D, parathyroid hormone, serum calcium and phosphorus in patients with schizophrenia and major depression. *Int J Psychiatry Clin Pract.* févr 2013;17(1):30-4.
43. Józefowicz O, Rabe-Jabłońska J, Woźniacka A, Strzelecki D. Analysis of vitamin D status in major depression. *J Psychiatr Pract.* sept 2014;20(5):329-37.
44. Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CEA, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS, et al. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* nov 2012;201(5):360-8.
45. Lally J, Gardner-Sood P, Firdosi M, Iyegbe C, Stubbs B, Greenwood K, et al. Clinical correlates of vitamin D deficiency in established psychosis. *BMC Psychiatry.* 22 mars 2016;16:76.

46. Lee DM, Tajar A, O'Neill TW, O'Connor DB, Bartfai G, Boonen S, et al. Lower vitamin D levels are associated with depression among community-dwelling European men. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 oct 2011;25(10):1320-8.
47. Leedahl DD, Cunningham JL, Drake MT, Mundis CB, Kung S, Frye MA, et al. Hypovitaminosis D in psychiatric inpatients: clinical correlation with depressive symptoms, cognitive impairment, and prescribing practices. *Psychosomatics*. juin 2013;54(3):257-62.
48. Melander KR, Justinussen K. Vitamin D plasma levels during summer in a psychiatric population are comparable to the winter levels of healthy individuals. *Dan Med J*. mars 2013;60(3):A4598.
49. Menkes DB, Lancaster K, Grant M, Marsh RW, Dean P, du Toit SA. Vitamin D status of psychiatric inpatients in New Zealand's Waikato region. *BMC Psychiatry*. 2012;12:68.
50. Milaneschi Y, Hoogendijk W, Lips P, Heijboer AC, Schoevers R, van Hemert AM, et al. The association between low vitamin D and depressive disorders. *Mol Psychiatry*. avr 2014;19(4):444-51.
51. Nanri A, Mizoue T, Matsushita Y, Poudel-Tandukar K, Sato M, Ohta M, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season. *Eur J Clin Nutr*. déc 2009;63(12):1444-7.
52. Nerhus M, Berg AO, Dahl SR, Holvik K, Gardsjord ES, Weibell MA, et al. Vitamin D status in psychotic disorder patients and healthy controls--The influence of ethnic background. *Psychiatry Res*. 15 déc 2015;230(2):616-21.
53. Nerhus M, Berg AO, Kvitland LR, Dieset I, Hope S, Dahl SR, et al. Low vitamin D is associated with negative and depressive symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res*. 29 août 2016;
54. Neupane SP, Lien L, Hilberg T, Bramness JG. Vitamin D deficiency in alcohol-use disorders and its relationship to comorbid major depression: a cross-sectional study of inpatients in Nepal. *Drug Alcohol Depend*. 1 déc 2013;133(2):480-5.
55. Norelli LJ, Coates AD, Kovasznay BM. A comparison of 25-hydroxyvitamin D serum levels in acute and long-stay psychiatric inpatients: A preliminary investigation. *E-SPEN Eur E-J Clin Nutr Metab*. 1 août 2010;5(4):e187-9.
56. Pan A, Lu L, Franco OH, Yu Z, Li H, Lin X. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese. *J Affect Disord*. nov 2009;118(1-3):240-3.
57. Rabenberg M, Harisch C, Rieckmann N, BATTERY AK, Mensink GBM, Busch MA. Association between vitamin D and depressive symptoms varies by season: Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *J Affect Disord*. 1 nov 2016;204:92-8.
58. Rylander M, Verhulst S. Vitamin D insufficiency in psychiatric inpatients. *J Psychiatr Pract*. juill 2013;19(4):296-300.
59. Salavert J, Grados D, Ramiro N, Carrión MI, Fadeuilhe C, Palma F, et al. Association Between Vitamin D Status and Schizophrenia: A First Psychotic Episode Study. *J Nerv Ment Dis*. mai 2017;205(5):409-12.
60. Schneider B, Weber B, Frensch A, Stein J, Fritze J. Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. *J Neural Transm*. 107(7):839-42.

61. Shin Y-C, Jung C-H, Kim H-J, Kim E-J, Lim S-W. The associations among vitamin D deficiency, C-reactive protein, and depressive symptoms. *J Psychosom Res.* 2016;
62. Stewart R, Hirani V. Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population. *Psychosom Med.* sept 2010;72(7):608-12.
63. Thakurathi N, Stock S, Oppenheim CE, Borba CPC, Vincenzi B, Seidman LJ, et al. Open-label pilot study on vitamin D<sub>3</sub> supplementation for antipsychotic-associated metabolic anomalies. *Int Clin Psychopharmacol.* sept 2013;28(5):275-82.
64. Uğur Ç, Gürkan CK. Serum vitamin D and folate levels in children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord.* déc 2014;8(12):1641-7.
65. van den Berg KS, Marijnissen RM, van den Brink RHS, Naarding P, Comijs HC, Oude Voshaar RC. Vitamin D deficiency, depression course and mortality: Longitudinal results from the Netherlands Study on Depression in Older persons (NESDO). *J Psychosom Res.* avr 2016;83:50-6.
66. Wilkins CH, Birge SJ, Sheline YI, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with worse cognitive performance and lower bone density in older African Americans. *J Natl Med Assoc.* avr 2009;101(4):349-54.
67. Yee JY, See YM, Abdul Rashid NA, Neelamekam S, Lee J. Association between serum levels of bioavailable vitamin D and negative symptoms in first-episode psychosis. *Psychiatry Res.* 30 sept 2016;243:390-4.
68. Yüksel RN, Altunsoy N, Tikir B, Külük MC, Unal K, Goka S, et al. Correlation between total vitamin D levels and psychotic psychopathology in patients with schizophrenia: therapeutic implications for add-on vitamin D augmentation. *Ther Adv Psychopharmacol.* 1 déc 2014;4(6):268-75.
69. Zhu D, Liu Y, Zhang A, Chu Z, Wu Q, Li H, et al. High levels of vitamin D in relation to reduced risk of schizophrenia with elevated C-reactive protein. *Psychiatry Res.* 30 août 2015;228(3):565-70.
70. Valipour G, Saneei P, Esmailzadeh A. Serum Vitamin D Levels in Relation to Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 22 juill 2014;99(10):3863-72.
71. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* févr 2013;202:100-7.
72. Mitra S, Natarajan R, Ziedonis D, Fan X. Antioxidant and anti-inflammatory nutrient status, supplementation, and mechanisms in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1 août 2017;78:1-11.
73. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier M-C. Vitamine D et inflammation. *Rev Rhum.* 1 mars 2011;78(2):128-33.
74. Chen N, Wan Z, Han S-F, Li B-Y, Zhang Z-L, Qin L-Q. Effect of vitamin D supplementation on the level of circulating high-sensitivity C-reactive protein: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 10 juin 2014;6(6):2206-16.
75. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* janv 2014;7(4):223-30.

76. Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord.* 25 sept 2013;150(3):736-44.
77. Sepehrmanesh Z, Kolahdooz F, Abedi F, Mazroii N, Assarian A, Asemi Z, et al. Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Nutr.* 2 janv 2016;146(2):243-8.
78. McGrath J. Hypothesis: Is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res.* 21 déc 1999;40(3):173-7.
79. Dealberto M-J. Ethnic origin and increased risk for schizophrenia in immigrants to countries of recent and longstanding immigration. *Acta Psychiatr Scand.* mai 2010;121(5):325-39.
80. Mersch PPA, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DGM, van den Hoofdakker RH. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *J Affect Disord.* 1 avr 1999;53(1):35-48.
81. Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Med Hypotheses.* 2008;70(4):750-9.
82. Spedding S. Vitamin D and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws. *Nutrients.* 11 avr 2014;6(4):1501-18.
83. Adamson J, Lally J, Gaughran F, Krivoy A, Allen L, Stubbs B. Correlates of vitamin D in psychotic disorders: A comprehensive systematic review. *Psychiatry Res.* 1 mars 2017;249:78-85.
84. Belvederi Murri M, Respino M, Masotti M, Innamorati M, Mondelli V, Pariante C, et al. Vitamin D and psychosis: mini meta-analysis. *Schizophr Res.* oct 2013;150(1):235-9.
85. Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 25 sept 2012;79(13):1397-405.
86. Grant WB, Wimalawansa SJ, Holick MF, Cannell JJ, Pludowski P, Lappe JM, et al. Emphasizing the Health Benefits of Vitamin D for Those with Neurodevelopmental Disorders and Intellectual Disabilities. *Nutrients.* 27 févr 2015;7(3):1538-64.
87. Inoshita M, Numata S, Tajima A, Kinoshita M, Umehara H, Nakataki M, et al. A significant causal association between C-reactive protein levels and schizophrenia. *Sci Rep.* 19 mai 2016;6:26105.
88. Zhang Y, Leung DYM, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, et al. Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1. *J Immunol.* 1 mars 2012;188(5):2127-35.
89. Tabatabaeizadeh S-A, Avan A, Bahrami A, Khodashenas E, Esmaeili H, Ferns GA, et al. High-dose supplementation of vitamin D affects measures of systemic inflammation: reductions in High-Sensitivity C-Reactive Protein level and Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) distribution. *J Cell Biochem.* 1 avr 2017;n/a-n/a.
90. National database. Insee - National Institute of Statistics and Economic Studies.
91. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). American Psychiatric Pub; 2013. 1679 p.



92. Humble MB. Vitamin D, light and mental health. *J Photochem Photobiol B*. 3 nov 2010;101(2):142-9.
93. Abramson JL, Weintraub WS, Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2002;39(2):197-202.
94. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1 avr 2004;350(14):1387-97.
95. Ebrahimi M, Heidari-Bakavoli AR, Shoeibi S, Mirhafez SR, Moohebbati M, Esmaily H, et al. Association of Serum hs-CRP Levels With the Presence of Obesity, Diabetes Mellitus, and Other Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Lab Anal*. sept 2016;30(5):672-6.
96. Thanakun S, Pornprasertsuk-Damrongsri S, Izumi Y. Increased oral inflammation, leukocytes, and leptin, and lower adiponectin in overweight or obesity. *Oral Dis*. 17 mai 2017;
97. Liefwaard MC, Ligthart S, Vitezova A, Hofman A, Uitterlinden AG, Kiefte-de Jong JC, et al. Vitamin D and C-Reactive Protein: A Mendelian Randomization Study. *PloS One*. 2015;10(7):e0131740.
98. McGrath JJ, Burne TH, Féron F, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update. *Schizophr Bull*. nov 2010;36(6):1073-8.
99. Schoenrock SA, Tarantino LM. Developmental vitamin D deficiency and schizophrenia: the role of animal models. *Genes Brain Behav*. janv 2016;15(1):45-61.
100. Sullivan S, Wills A, Lawlor D, McGrath J, Zammit S. Prenatal vitamin D status and risk of psychotic experiences at age 18years-a longitudinal birth cohort. *Schizophr Res*. août 2013;148(1-3):87-92.
101. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res*. 1 sept 2003;63(1-2):73-8.
102. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Järvelin M-R, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophr Res*. 1 avr 2004;67(2-3):237-45.
103. Sadeghian M, Saneei P, Siassi F, Esmailzadeh A. Vitamin D status in relation to Crohn's disease: Meta-analysis of observational studies. *Nutrition*. 1 mai 2016;32(5):505-14.
104. White JH. Vitamin D deficiency and the pathogenesis of Crohn's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 23 déc 2016.
105. Assurance Maladie. Dosage de la vitamine D - Conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie. 2014.

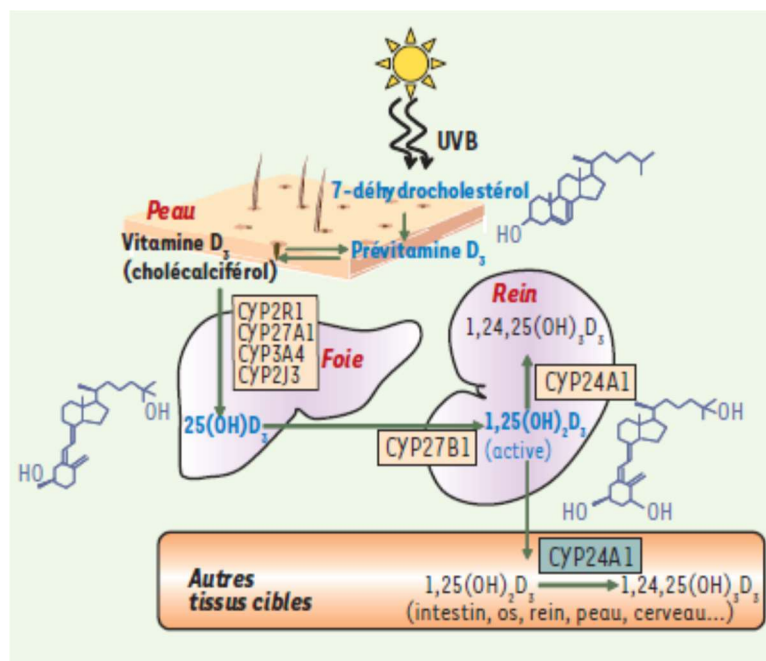
## Annexes

### Annexe 1 : Principales sources naturelles de la vitamine D3

<u>Sources</u>	<u>Teneurs en vitamine D3</u>
Saumon, frais, sauvage (/100g)	600-1000 UI
Saumon, frais, d'élevage (/100g)	100-250 UI
Saumon, en boîte (/100g)	300-600 UI
Sardines, en boîte (/100g)	300 UI
Maquereau, en boîte (/100g)	250 UI
Thon, en boîte (/100g)	230 UI
Huile de foie de morue (/1 cuillère à café)	400-1000 UI
Jaune d'œuf entier	20 UI
Exposition au soleil en été*	1000-3000 UI

\*Correspondant à l'exposition des jambes et des bras pendant 5 à 10 minutes au soleil (dépend de l'heure de la journée, de la saison, de la latitude et de la pigmentation de la peau)

### Annexe 2 : Schéma du métabolisme de la vitamine D3



« Dans la peau, le précurseur de la vitamine D<sub>3</sub>, le 7-déhydrocholestérol, est transformé en pré-vitamine D<sub>3</sub> qui est secondairement isomérisée en vitamine D<sub>3</sub> (ou cholécalférol). Dans le foie la 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> ou 25(OH)D<sub>3</sub> est synthétisée à partir de la vitamine D<sub>3</sub> après action de CYP27A1, CYP2R1, CYP2J3 ou CYP3A4. Dans les tissus cibles, la 1 $\alpha$ -hydroxylase CYP27B1 synthétise la forme biologiquement active 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> ou 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Son catabolisme (essentiellement dans le rein) est initié par la 24-hydroxylase CYP24A1. »

### Annexe 3 : Tableau de la revue bibliographique sur la vitamine D et les troubles psychiatriques

1er Auteur	Référence bibliographique	Revue	Année publication	Pays	N	Années de l'étude	Type d'étude	Pathologie étudiée	Type de population étudiée	Age	Population de comparaison	Variabiles	Critères d'exclusion	Résultats	
1	Abdullah	22	Prim care companion	2012	USA	290	2009-2010	étude rétrospective	troubles psychiatriques	hospitalisation psychiatrie	> 18 ans	. diagnostics entre eux . population générale (discussion)	âge, sexe, race, saison, durée hospitalisation, BPRS, IMC, glycémie, triglycérides, HDL, LDL	aucun	RS : peaux noires av taux + bas ; pas de différence significative entre les groupes
2	Akinlade	23	Frontiers in psychiatry	2017	Nigeria	60/30	2015	étude prospective	schizophrénie (plusieurs degrés de sévérité)	ambulatoire + hospitalisation psychiatrie	19 - 55 ans	témoins sains	PANSS, IMC, TA, âge	état général instable, addictions, <18 ans	.RS pour hypertension .NS avec PANSS score, âge, IMC .58,3% < 50nmol/L
3	Bazzano	24	Neuropsychiatr Dis Treat	2016	USA	113	2012-2014	étude rétrospective	pathologies mentales	hospitalisation psychiatrie	18 - 65 ans	autres études (discussion)	âge, genre, origine ethnique, statut professionnel, durée séjour, diagnostic, alcool, cannabis, opiacés, cocaïne, hypertension, dyslipidémie, diabète	absence de diagnostic psychiatrique, traitement par vitamine D	.RS pour genre et ethnique .NS pour diagnostics psychiatriques .85% < 32ng/mL
4	Belzeaux	25	Psychiatry Res.	2015	France	82	2008-2009	étude rétrospective	troubles de l'humeur, schizophrénie, trouble schizo-affectif	hospitalisation psychiatrie	> 18 ans	. diagnostics entre eux . population générale (discussion)	âge, sexe, IMC, activité physique, saison mesure, couleur peau, durée épisode, durée maladie	maladie neurologique, trouble développement, trouble métabolisme phospho-calcique, mal des os ou endocrino en lien avec vit d, prescription vit D 6 derniers mois	.RS : vit D + bas dans troubles de l'humeur que dans schizophrénie .RS avec phototype .NS avec activité physique, genre, saison, âge, IMC, durée maladie, durée épisode .80,5% < 50nmol/L
5	Berg	26	J Clin Psychiatry	2010	Norvège	133/1046	2002-2007	étude de cohorte	schizophrénie	ambulatoire + hospitalisation psychiatrie	18 - 65 ans	témoins sains	âge, sexe, origine ethnique, éducation, saison, habitudes alimentaires, activité physique, IMC, GAF scale, PANSS	psychose organique ou pharmaco-induite	.RS : taux vit D + bas pour migrants, et d'autant + bas si psychose
6	Boerman	27	J Clin Psychopharm	2016	Pays-Bas	320	2011-2013	étude prospective	trouble bipolaire, schizophrénie et trouble schizo-affectif	ambulatoire + hospitalisation psychiatrie	> 18 ans	population générale	âge, sexe, ethnique, saison, diagnostic	aucun	.4,7 fois plus de carence que dans population générale .85,6% < 30ng/mL .RS avec genre, saison, ethnique
7	Bonnot	28	J Child Adolesc Psychopharm	2011	France	136	janv à déc 2009	étude prospective	pathologies mentales	hospitalisation psychiatrie	enfants et ados	. critères dosage vit D . population générale (discussion)	âge, sexe, couleur peau, traitement (antipsychotiques ou non), diagnostic	troubles alimentaires qui peuvent induire une carence en vit D	.95,5% vit D < 30ng/mL .NS avec âge, IIMC, traitement .RS pour ethnique
8	Chan	29	J Affect Disord	2011	Hong Kong	629	2001-2003	étude de cohorte	dépression et trouble cognitif	maisons de retraite	> 65 ans	sujets entre eux	âge, IMC, PASE, DQI, éducation, tabac, alcool, saison, nombre de maladies chroniques, GDS score, PTH	supplémentation vitamine D, troubles dépressifs ou cognitifs au début	
9	Chekuri	30	Prim care companion	2015	USA	85	2012-2013	étude rétrospective	troubles psychiatriques	hospitalisation psychiatrie	> 18 ans	. diagnostics entre eux . population générale (discussion)	âge, sexe, race, diagnostic, HTA, diabète, hypothyroïdie, calcium, PAL, albumine, cholestérol, HDL, LDL, protéines	hospitalisations répétées	67% carence (<20) pas association entre vit D et diagnostic

RS = résultat significatif ; NS = non significatif

vit D = vitamine D ; PTH = hormone parathyroïde ; IMC = indice de masse corporelle ; TNF = tumor necrosis factor ; TSH = thyroïdostimuline ; T4 = hormone thyroïdienne 4 ; IL = interleukine ; LDL = lipoprotéine de basse densité ; HDL = lipoprotéine de haute densité ; PAL = phosphatases alcalines ; Ig = immunoglobulines

10	Cieslak	31	Schizophrenia Res	2014	USA	22	?	étude prospective	schizophrénie	ambulatoire + hospitalisation psychiatrie	> 18 ans	comparaison autres études (discussion)	âge, sexe, âge au début mal, âge parents, ethnologie, troubles humeur, éducation, PANSS, Leukocyte Telomere Length (LTL)	aucun	.91% carence vit D .LTL associé à vit D uniquement chez les femmes .NS pour les variables étudiées
11	Collin	32	Eur J Nutr	2016	France	966	1996-1997-2007-2009	étude rétrospective	réapparition de symptômes dépressifs entre 1996-2007	population générale	> 18 ans	population générale sans symptômes dépressifs	âge, sexe, IMC, éducation, statut marital, tabac, régime alimentaire, alcool, CED score	cancer, absence de données	.RS : vit D + bas dans récurrence dépression .RS pour genre, âge, IMC, activité physique, alcool
12	Crews	33	Schizophrenia Res	2013	UK	69/69	?	étude cas-contrôles	1er épisode psychose	hospitalisation psychiatrie	18 - 58 ans	témoins sains	âge, sexe, ethnologie, IMC, tabac, antipsychotiques, anticonvulsivant, antidépresseurs, saison, durée séjour	aucun	.RS : taux vit D + bas que groupe contrôle .RS avec ethnologie
13	Endres	34	Frontiers in psychiatry	2016	Allemagne	60/23	2015	étude cas-contrôles	schizophrénie / autisme	hospitalisation psychiatrie	18 - 71 ans	population générale	âge, genre, saison, diagnostics	traitement par vitamine D	.80% carence pour schizophrénie .78% carence pour autisme .RS pour schizophrénie par rapport à groupe contrôle
14	Ganji	35	Int Arch Med	2010	USA	7970	1988 - 1994	étude prospective	dépression	ambulatoire	15 - 39 ans	sujets entre eux (dépression ou non)	âge, sexe, ethnologie, urbain, localisation géographique, traitement, IMC, revenu, dépression, créatinine	aucun	.RS : taux + bas de vit D quand dépression .50% < 75nmol/L .RS avec sexe, ethnologie, localisation géographique, urbanisation, traitement, IMC, revenus
15	Graham	36	Early interv Psychiatry	2014	USA	20/20	?	étude cas-contrôles	schizophrénie	hospitalisation psychiatrie	17-33 ans	témoins sains	psychose < 5 ans, âge, sexe, ethnologie, PANSS, CDRS (dépression), éducation, questionnaire cognition	>16 semaines AP, pathologies neuro ou médicale influençant le diagnostic, addiction	NS pour la vit D
16	Gronli	37	BMC Psychiatry	2014	Norvège	95/104	2010 - 2011	étude cas-contrôles	pathologies mentales	hospitalisation psychiatrie	> 64 ans	témoins sains	âge, sexe, ethnologie, saison, tabac, IMC, MADRS, MMSE, MINI, calcium, albumine, PTH, créatinine, VS, CRP, glycémie, T4, TSH	aucun	.RS : 71,6% carence contre 20% .pas de différence entre diagnostic .pas résultat pour CRP
17	Grudet	38	Psychoneuro endocrinology	2014	Suède	59/17/14	2001 - 2003 - 2006 - 2008	étude cas-contrôles	tentative de suicide et dépression sans idées suicidaires	hospitalisation psychiatrie	18 - 73 ans	témoins sains	âge, sexe, genre, IMC, saison, traitement psychotrope, diagnostic, IL-6, IL-1, TNF	aucun	.RS : vit D + bas dans tentatives de suicide .RS avec âge, IMC .association inverse entre vit D et cytokines .NS pour diagnostics psychiatriques
18	Hoogendijk	39	Arch Gen Psychiatry	2008	Pays-Bas	26/ 169/ 1087	1995 - 1998	étude de cohorte	dépression sévère, dépression mineure	population générale	65 - 95 ans	sujets entre eux (malades ou sains)	âge, sexe, IMC, activité physique, tabac, saison, urbanisation, nombre de maladies chroniques, CES-D, PTH, créatinine	aucun	Taux de vitamine D 14% + bas dans groupe dépression
19	Humble	40	J Steroid Biochem Mol Biol	2010	Suède	117	2008 - 2009	étude prospective	troubles psychiatriques	psychiatrie ambulatoire	18 - 75 ans	. diagnostics entre eux . population générale (discussion)	âge, sexe, origine ethnologie, diagnostic, saison, traitement psychotrope, PTH	traitement régulier par vit D	.taux + bas pour autisme et schizophrénie et + bas que population générale .85,5% < 75nmol/L .RS avec âge, PTH, saison, ethnologie

RS = résultat significatif ; NS = non significatif

vit D = vitamine D ; PTH = hormone parathyroïde ; IMC = indice de masse corporelle ; TNF = tumor necrosis factor ; TSH = thyroïdostimuline ; T4 = hormone thyroïdienne 4 ; IL = interleukine ; LDL = lipoprotéine de basse densité ; HDL = lipoprotéine de haute densité ; PAL = phosphatases alcalines ; Ig = immunoglobulines

20	Itzhaky	41	Isr Med Assoc J	2012	Israël	50/33 /50	?	étude cas-contrôles	schizophrénie / dépression	psychiatrie ambulatoire	18 - 65 ans	témoins sains	âge, sexe, ethnie, travail, statut marital, IMC, exposition soleil, diagnostic, âge au 1er épisode psychiatrique, nombre hospitalisations, durée, traitement, maladies cardiovasculaires, ATCD familiaux, statut nutritionnel, échelle fonctionnement général, PANNS, IgG, IgM	aucun	. RS : taux plus bas pour schizophrénie par rapport à dépression puis par rapport à sujets sains .RS uniquement pour maladies cardiovasculaires .NS pour Ig
21	Jamilian	42	Int J Psychiatry Clin Pract	2013	Iran	100/ 100 / 100	2009 - 2010	étude cas-contrôles	schizophrénie / dépression	hospitalisation psychiatrie	> 18 ans	témoins sains	âge, sexe, antécédent d'hospitalisation, antécédents médicaux, addictions, éducation statut marital, revenus, emploi, antécédents familiaux, calcium, phosphore, PTH	aucun	.taux + bas dans groupe dépression et schizophrénie par rapport aux sujets sains .RS pour sexe, antécédent d'hospitalisation, antécédents médicaux, addictions, éducation, statut marital, emploi, antécédents familiaux, phosphore, PTH
22	Jozefowicz	43	J Psychiatr Pract	2014	Pologne	91/89	?	étude cas-contrôles	dépression récurrente	?	18 - 65 ans	témoins sains	âge, sexe, IMC, habitudes alimentaires, soleil, tabac, maladie physique chronique, traitement, critères cliniques de dépression, PTH, calcium	âge <18 ou >65, traitement modifiant vit D 6 derniers mois, vit D 6 derniers mois, trouble métabolique, ostéoporose, malabsorption, problème estomac, cancer, tumeur pituitaire, dysthyroïdie, mal infectieuses, grossesse, allaitement, alcool, drogues, déficience nutritionnelle, anxiété nerveuse, trouble psychiatrique autre que dépression	.83,5% carence .RS : groupe dépression avec taux vit D + bas que contrôle
23	Kjaergaard	44	Br J Psychiatry	2012	Norvège	230 / 114	2007 - 2008	étude de cohorte	dépression (effet de la supplémentation)	ambulatoire	30 - 75 ans	dépression ou non	âge, sexe, IMC, tabac, BDI, HADS, MADRS, GSS, dépression sévère, récurrence des symptômes, calcium, PTH	aucun	taux bas de vit D dans dépression mais pas d'effet de la supplémentation
24	Lally	45	BMC Psychiatry	2016	Angleterre	324	?	étude transversale	psychose	psychiatrie ambulatoire	?	autres études (discussion)	genre, âge, origine ethnique, tabac, alcool, IMC, saison, circonférence abdominale, diagnostic, durée de la maladie, PANSS, GAF, MADRS, activité physique, glycémie, cholestérol, hypertension, CRP	aucun	.86% carence en vitamine D .RS pour ethnie, IMC, circonférence abdominale, glycémie, CRP, cholestérol, HTA .NS pour sexe, urbain/rural, durée maladie, tabac, alcool
25	Lee	46	J Psychopharmacol	2011	Europe	3151	?	étude prospective	dépression dans population générale	population générale	40 - 79 ans	diagnostics entre eux	âge, tabac, alcool, comorbidités, activité physique, score BDI, IMC, traitement psychotrope, créatinine, PTH	aucun	.70% carence .RS : BDI élevé associé à vit D basse .RS avec âge, IMC, activité physique, comorbidités .NS pour PTH et dépression
26	Leedahl	47	Psychosomatics	2013	USA	548	2004 - 2010	étude rétrospective	parmi patients psychiatriques : troubles dépressifs et cognitifs	hospitalisation psychiatrie	> 18 ans	patients entre eux (avec et sans troubles dépressif ou cognitif)	âge, sexe, ethnie, durée de séjour, PHQ-9 (dépression), MMSE	aucun	.37% carence .pas d'association avec troubles dépressifs ou cognitifs
27	Melander	48	Dan Med J	2013	Pays-Bas	170	mai à sept 2010	étude rétrospective	troubles psychiatriques	hospitalisation psychiatrie	?	population générale (discussion)	sexe, diagnostic, calcium, TSH	aucun	42% de carence en vit D (4% dans pop gale)
28	Menkes	49	BMC Psychiatry	2012	Nouvelle Zélande	102	juillet - août 2010	étude rétrospective	troubles psychiatriques	hospitalisation psychiatrie	?	diagnostics entre eux . population générale (discussion)	sexe, ethnie, diagnostic	aucun	RS : 74% carence en vit D

RS = résultat significatif ; NS = non significatif

vit D = vitamine D ; PTH = hormone parathyroïde ; IMC = indice de masse corporelle ; TNF = tumor necrosis factor ; TSH = thyroïdostimuline ; T4 = hormone thyroïdienne 4 ; IL = interleukine ; LDL = lipoprotéine de basse densité ; HDL = lipoprotéine de haute densité ; PAL = phosphatases alcalines ; Ig = immunoglobulines

29	Milaneschi	50	Mol Psychiatry	2014	Pays-Bas	1102/790/494	2004 - 2007	étude de cohorte	dépression actuelle / dépression en rémission	ambulatoire psychiatrie + général	18 - 65 ans	témoins sains	âge, sexe, éducation, tabac, alcool, IMC, activité physique, maladie chronique, ensoleillement, urbanisation, anxiété, IMS score, antidépresseur, créatinine, PTH	aucun	.RS : lien entre vit D basse et dépression
30	Nanri	51	Eur J Clin Nutr	2009	Japon	527	juillet et nov 2006	étude de cohorte	symptômes dépressifs	population générale (employés de mairie)	21 - 67 ans	sujet est son propre témoin	âge, sexe, IMC, statut marital, position hiérarchique au travail, tabac, alcool, activité physique, CES-D score, supplémentation vitamine D ou folate	aucun	pas de résultats significatifs entre vitamine D et symptômes dépressifs, hiver comme été
31	Nerhus	52	Psychiatry Res	2015	Norvège	71/71/142	2010 - 2014	étude cas-contrôles	schizophrénie (1er ou épisodes multiples)	ambulatoire + hospitalisation psychiatrie	> 18 ans	témoins sains	âge, sexe, ethnique, IMC, saison, traitement, antipsychotiques/lithium/antiépileptique/ antidépresseur/hypnotique, symptômes positifs/négatifs, durée maladie, durée sans traitement, âge au début maladie	aucun	.NS comparé aux sujets sains .RS avec saison, âge, traitement, IMC, durée de la maladie
32	Nerhus	53	Schizophrenia Res	2016	Norvège	358	2013 - 2014	étude prospective	au moins 1 épisode psychotique	ambulatoire + hospitalisation psychiatrie	> 18 ans	autres études (discussion)	âge, sexe, ethnique (pays naissance), 1ère prise en charge, saison, traitement, addiction, idées suicidaires, IMC, durée épisode sans traitement, durée maladie, CRP, IL-1, TNF, TSH, T4	aucun	. taux bas de vit D associés aux symptômes négatifs et dépressifs. . CRP + association Vit D- .RS avec sexe, ethnique, schizophrénie, saison, T4, CRP
33	Neupane	54	Drug Alcohol Depend	2013	Népal	174	août - sept 2010	étude prospective	alcool	unité sevrage alcoolique	14 - 64 ans	comparaison dépression ou non ; et avec population générale (discussion)	âge, sexe, statut marital, éducation, travail, revenus, acceptation sociale de l'alcool, urbain/rural, alcool, tabac, ATCD familiaux alcoolisme, saison, durée abstinence	aucun	.64% carence en vit D .critères de sévérité de l'alcool associé à des taux bas de vit D .RS avec âge, statut marital, travail, saison, durée abstinence
34	Norelli	55	ESPEN J	2010	USA	20/20/20	janv à avril 2009	étude cas-contrôles	schizophrénie (épisode aigu ou long cours)	hospitalisation psychiatrie	> 18 ans	témoins sains	âge, sexe, ethnique, IMC, antécédents médicaux, antécédents de fracture, addictions, GAF score, traitements, durée de séjour	traitement par vitamine D	.NS entre les groupes .RS pour âge, antécédents de fracture .82,5% < 30ng/ml
35	Pan	56	J Affect Disord	2009	Chine	3262	2005	étude de cohorte	symptômes dépressifs	ambulatoire	50 - 70 ans	sujets entre eux	âge, sexe, situation géographique, urbanisation, statut marital, revenus, activité sociale, tabac, activité physique, maladies chroniques, IMC	cancer, Alzheimer, démence, tuberculose, séropositivité VIH	pas de résultat significatif
36	Rabenberg	57	J Affect Disord	2016	Allemagne	6331	2008 - 2011	étude prospective	symptômes dépressifs dans la population générale	population générale	18 - 79 ans	population générale sans symptômes dépressifs	âge, sexe, saison, statut socio-économique, taille de la ville, ethnique (pays naissance), IMC, activité physique, tabac, alcool, PHQ-9	aucun	. RS avec âge, saison, statut socio-économique, ethnique, IMC, Activité physique, alcool, tabac .vit D inversement associé à dépression l'été mais pas l'hiver
37	Rylander	58	J Psychiatr Pract	2013	USA	544	2010 - 2011	étude rétrospective	troubles psychiatriques	hospitalisation psychiatrie	> 18 ans	population générale (discussion)	âge, sexe, IMC, GAF, durée séjour, origine ethnique, comorbidités somatiques, diagnostic psychiatrique, addiction, traitement psychotrope	aucun	.75% carence en vit D
38	Salavert	59	J Nerv Ment Dis	2017	Espagne	45/22	?	étude cas-contrôles	1er épisode psychose	hospitalisation psychiatrie	18 - 65 ans	témoins sains	PANSS, âge, sexe, éducation, consommation calcium, calcémie, exposition soleil, saison de naissance	âge <18 ou > 65, antécédent médical majeur, antécédent de traumatisme crânien, retard intellectuel, addictions	.RS avec sexe

RS = résultat significatif ; NS = non significatif

vit D = vitamine D ; PTH = hormone parathyroïde ; IMC = indice de masse corporelle ; TNF = tumor necrosis factor ; TSH = thyroïdostimuline ; T4 = hormone thyroïdienne 4 ; IL = interleukine ; LDL = lipoprotéine de basse densité ; HDL = lipoprotéine de haute densité ; PAL = phosphatases alcalines ; Ig = immunoglobulines

39	Schneider	60	J Neural Transm	2000	Allemagne	34/30 /25 /31	?	étude cas-contrôles	schizophrénie / alcool / dépression	psychiatrie ambulatoire	18 - 85 ans	témoins sains	calcium, phosphore, PTH	aucun	RS : schi et dépression avec vit D + basse que groupe OH et témoins
40	Shin	61	J Psychosom Res	2016	Corée	52228	2012-2013	étude prospective	symptômes dépressifs dans la population hospitalière	hôpital général	20 - 70 ans	population hospitalière sans symptômes dépressifs	âge, sexe, IMC, statut marital, tabac, alcool, saison, CED-score, comorbidités (HTA, diabète, AVC, infarctus), sport, CRP	traitement antidépresseur	.RS : vit D + bas chez dépressifs .NS pour CRP .RS pour âge, sexe, IMC, statut marital, tabac, saison, diabète, AVC et infarctus
41	Stewart	62	Psychosom Med	2010	Angleterre	2070	2005	étude de cohorte	symptômes dépressifs	population générale	> 65 ans	sujets entre eux (malades ou sains)	âge, sexe, classe sociale, saison, supplémentation vitaminique, tabac, IMC, santé générale, antécédents	aucun	Taux de vitamine D + bas si symptômes dépressifs
42	Thakurathi	63	Int Clin Psychopharmacol	2013	USA	19	?	étude prospective	schizophrénie ou trouble schizo-affectif	ambulatoire + hospitalisation psychiatrie	33 - 65 ans	effet de la supplémentation de vit D à 8 semaines	âge, sexe, durée traitement AP, PANSS, ethnique, statut marital, diagnostic, tabac, alcool, ATCD familiaux (obésité, diabète, HTA, maladie cardiaque), 1er antipsychotique, cholestérolémie, LDL, HDL, triglycérides, glycémie, CRP	refus consentir, addict, mal cardiaque, Ihep, BPCO sévère, hyperparathyroïdie, cancer, mal cérébrale, intolérance vit D, grossesse	augmentation significative vit D ; NS pour PANSS, poids, lipides ou glucose, CRP
43	Ugur	64	Res Autism Spectr Disord	2014	Turquie	54/54	2013-2014	étude cas-contrôles	autisme	psychiatrie ambulatoire	3 - 8 ans	témoins sains	âge, sexe, saison, éducation parents, score ABC AbBC CARS, calcium, phosphore, folates, PAL	traitement par vit D, régime avec caséine, maladies chroniques, médicaments ayant un effet sur vit d	NS
44	Van den Berg	65	J Psychosom Res	2016	Pays-Bas	367	2007-2010	étude prospective avec suivi à 2ans	dépression	hospitalisation psychiatrie + ambulatoire général	> 60 ans	sujets sont leurs propres témoins (à 2ans)	âge, sexe, éducation, saison, tabac, alcool, activité physique, périmètre abdo, MMSE, nombre de maladies chroniques, PTH, créatinine	démence, MMSE<18, ne parle pas bien la langue	. vit D : pas d'effet sur l'évolution dépression . RS pour vit D et décès
45	Wilkins	66	J Natl Med Assoc	2009	USA	60	2003-2005	étude de cohorte	troubles cognitifs	ambulatoire consultation Alzheimer	> 55 ans	américains d'origine européenne ou africaine	âge, sexe, poids, autonomie, éducation, MMSE, activité physique, dépression	déficit cognitif modéré à sévère, antécédent vasculaire, insuffisance rénale, maladie de Parkinson, ostéoporose, supplémentation vitamine D	Taux + bas de vitamine D dans groupe origine africaine
46	Yee	67	Psychiatry Res	2016	Singapour	31/31	?	étude cas-contrôles	1er épisode psychose	hospitalisation psychiatrie	> 18 ans	témoins sains	<4 semaines antipsychotiques, âge, sexe, ethnique, tabac, IMC, durée sans traitement, PANSS, calcium, albumine	aucun	.RS : taux + bas que dans groupe contrôle .RS avec IMC et symptômes négatifs
47	Yüksel	68	Ther Adv psychopharma	2014	Turquie	41/41 /40	juin à nov 2013	étude cas-contrôles	schizophrénie en rémission / épisode schizophrénique aigu	ambulatoire + hospitalisation psychiatrie	18 - 65 ans	témoins sains	âge, sexe, éducation, ethnique, statut marital, durée de la maladie, exposition soleil, couleur peau, CGI, PANNS, apports en vitamine D, calcium, phosphore, PTH	addiction, pathologie mentale organique, maladie métabolique affectant la vit D	.RS : taux + bas de vit D pour groupe épisode aigu .RS avec durée maladie, PANSS et CGI
48	Zhu	69	Psychiatry Res.	2015	Chine	93/93	2012-2013	étude cas-contrôles	schizophrénie ou trouble schizo-affectif	psychiatrie ambulatoire	18 - 65 ans	témoins sains	âge, sexe, éducation, rural, salaire, IMC, saison, psychose<5ans, <16 semaines antipsychotiques, CRP	diagnostic primaire d'addiction, retard mental, infection ou traumatisme ou chirurgie ou ischémie <3mois, antidiabétiques oraux, traitements cardiovasculaires	.RS : CRP 43,3% + haut et vit D 26,7% + bas que témoins .RS pour âge, revenus, éducation cardiovasculaires

RS = résultat significatif ; NS = non significatif

vit D = vitamine D ; PTH = hormone parathyroïde ; IMC = indice de masse corporelle ; TNF = tumor necrosis factor ; TSH = thyroïdostimuline ; T4 = hormone thyroïdienne 4 ; IL = interleukine ; LDL = lipoprotéine de basse densité ; HDL = lipoprotéine de haute densité ; PAL = phosphatases alcalines ; Ig = immunoglobulines

**Annexe 4 : Effets de la vitamine D sur les cellules du système immunitaire**

Cellule	Effets de la 1,25OHD3
Cellule dendritique	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ prolifération</li> <li>↓ différenciation ↓ survie ↓ maturation</li> <li>↓ CD40, CD80, CD86, CMH-2 : ↓ stimulation des LT</li> <li>↓ IL-12 : inhibition réponse Th1 (indirect)</li> <li>↑ IL-10 ↑ Fox-P3 : induction de Treg</li> <li>↓ induction des cellules Th17</li> </ul>
Macrophage	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ IL-6 ↓ IL-23 : ↓ réponse Th17</li> <li>↓ TNFα ↓ IL-1</li> <li>↓ CMH2 : ↓ présentation d'antigène</li> <li>↑ cathélicidine, phagocytose, chimiotactisme : ↑ réponse anti-infectieuse</li> <li>↓ TLR9-4-2</li> </ul>
Lymphocyte T	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ transcription IL-5 ± IL-4 dans les LT :</li> <li>↑ réponse Th2</li> <li>↓ prolifération Th1 (direct) ↓ IL-2 et IFNγ (ARN et protéines) : ↓ réponse Th1</li> <li>↑ cellules Tr1 productrices d'IL10</li> <li>↓ différenciation Th17 ↓ production d'IL-17</li> <li>↓ cytotoxicité des LT CD8+</li> </ul>
Lymphocyte B	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ prolifération</li> <li>↓ différenciation plasmocytaire</li> <li>↓ production d'immunoglobulines</li> </ul>



## Attestation de soumission

Ref: PSY\_2017\_1173

Title: Vitamin D deficiency in a psychiatric population and correlation between vitamin D and CRP

Journal: Psychiatry Research

Dear Mrs. FAIVRE,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Psychiatry Research. Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into EVISE® at: [http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL\\_ACR=PSY](http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=PSY) and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Psychiatry Research

-----  
Copyright © 2017 Elsevier B.V. | [Privacy Policy](#)

Elsevier B.V., Radarweg 29, 1043 NX Amsterdam, The Netherlands, Reg. No. 33156677.

Psychiatry Research 

Sophie FAIVRE | My Journals | Log Out | Help 

Home Reports

PSY\_2017\_1173 | Full Length Article  
 **Vitamin D deficiency in a psychiatric population and correlation between vitamin D and CRP**  
Sophie FAIVRE | Université Claude Bernard Lyon 1, France  
 Status: **Under Review (47 days)** | Submitted: 17/Jul/2017

Overview  

**Other Authors** [Show Details](#)  
Nathalie ROCHE (Centre Hospitalier Spécialisé de Saint Cyr au Mont d'Or), Florian LACERRE (Centre Hospitalier Spécialisé de Saint Cyr au Mont d'Or), Marie-José DEALBERTO (Centre Hospitalier Saint Jean de Dieu, Lyon) [Contact Editorial Team](#) 

**Abstract**  
Introduction: Published evidence suggests that psychiatric disorders are associated with vitamin D and C-Reactive Protein (CRP). The study main objective was to assess 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) status in a psychiatric population in France according to psychiatric diagnoses. The secondary objective was to investigate a correlation between 25(OH)D and CRP. Methods: A retrospective study from February 1st, 2014 to January 31, 2016, was carried out in a French psychiatric hospital. Inpatients with 25(OH)D measure were included. Variables including ethnic origin, BMI, psychiatric diagnoses, medical history and CRP were collected. Factors associated with 25(OH)D and CRP were studied in univariate and multivariate analyses, as was the correlation between 25(OH)D and CRP. Results: Among 604 patients included, 80.5% presented 25(OH)D deficiency, of which 46.9% with 25(OH)D < 50nmol/L. 25(OH)D varied with age, ethnic origin, BMI, season, CRP and medical history. It was associated with schizophrenia in univariate analysis, but not in multivariate analyses considering age and BMI. CRP varied with age, BMI and medical conditions, but not with psychiatric diagnoses. 25(OH)D was inversely correlated with CRP. Discussion: This psychiatric population was significantly more deficient in 25(OH)D than the French population. 25(OH)D was inversely correlated with CRP as is observed in the general population.

**Keywords**  
vitamin D; 25-hydroxyvitamin D; C-Reactive Protein; CRP; inflammation; mental health; psychiatry; schizophrenia

Additional Information [View](#) 

**FAIVRE Sophie : Vitamine D et pathologies psychiatriques**

---

**RESUME**

La vitamine D a été étudiée dans de nombreuses pathologies allant des pathologies osseuses aux pathologies cardio-vasculaires puis plus récemment aux pathologies neurologiques et psychiatriques. L'objectif de ce travail est de comprendre pourquoi et comment la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la neurobiologie des pathologies psychiatriques, avec l'hypothèse d'un rôle dans l'inflammation. Une revue de la littérature permet de répondre à cette question et de faire un état des lieux des études cherchant à comparer le statut vitaminique D de personnes souffrant de pathologies psychiatriques avec celui de la population générale. Pour compléter cette revue bibliographique mettant en évidence le peu de données françaises, une étude rétrospective a été menée sur 604 patients hospitalisés en psychiatrie en France. Les résultats, entre autres, soutiennent l'hypothèse que la population psychiatrique est plus carencée que la population générale en vitamine D, notamment les patients souffrant de schizophrénie. De cette étude et des données de la littérature en découlent des suggestions sur le rôle probable de la vitamine D dans l'inflammation mais aussi sur l'intérêt clinique de la supplémentation en vitamine D et l'intérêt de futures études.

---

**MOTS CLES**

Vitamine D, 25-hydroxyvitamine D, Protéine C-Réactive, CRP, inflammation, psychiatrie, trouble mental, schizophrénie

---

**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis TERRA  
Membres : Monsieur le Professeur Thierry d'AMATO  
Monsieur le Professeur Pierre KROLAK-SALMON  
Madame le Docteur Marie-José DEALBERTO

---

**DATE DE SOUTENANCE**

Vendredi 13 octobre 2017

---

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

13 rue de la Fraternité  
69150 Décines-Charpieu  
sophie.faivre8@gmail.com