



**HAL**  
open science

## Prise en charge des troubles anxio-dépressifs à l'officine : intérêt et limites des adjuvants nutritionnels

Irwin Dilin

### ► To cite this version:

Irwin Dilin. Prise en charge des troubles anxio-dépressifs à l'officine : intérêt et limites des adjuvants nutritionnels. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01740284

**HAL Id: dumas-01740284**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01740284>**

Submitted on 21 Mar 2018

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>





Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

**Année 2017-2018**

**ENSEIGNANTS - CHERCHEURS**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	DELPHINE	LAPM-UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	BENOIT	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	-
MCU	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	THEMAS TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2 – INSERM U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCU	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2
MCU	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	IAB – CRI INSERM U823
MCU	CAVAILLES	PIERRE	LAPM – UMR 5163 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG INSERM U1055
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI
PU	DROUET	EMMANUEL	UVHCI UMI 3265 EMBL CNRS
MCU	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCU	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2- INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PRCE	FITE	ANDREE	-
AHU	GARNAUD	CECILE	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELLE	IBP-IBS UMI 3265 EMBL-CNRS
MCU	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	CATHERINE	DPM UMR 5063 CNRS
MCU	GUIEU	VALERIE	DPM UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG
MCU	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA
MCU	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOC	SERGE	LCBM IRTSV CEA
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMA V
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	THEREX TIMC-IMAG
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	BFA INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHE R	LRB
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	
MCU	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553
MCU	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	
MCU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	IAB-CR INSERM – U823 IAB
MCU	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS
MCU	TARBOURIECH	NICOLAS	UVHCI – UMR 3265 EMBL CNRS
MCU	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDDJEW	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

-----

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire  
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches  
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection  
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
 CRI : Centre de Recherche INSERM  
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique  
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement  
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »  
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
 IAB : Institut Albert Bonniot,  
 IBS : Institut de Biologie Structurale  
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
 MCU : Maître de Conférences des Universités  
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 PA5T : Professeur Associé à Temps Partiel  
 PRAG : Professeur Agrégé  
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement  
 PU : Professeur des Universités  
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
 UMR : Unité Mixte de Recherche  
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 09/01/2018

## **REMERCIEMENTS :**

Au Professeur Michel SEVE, je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail et de prendre la présidence de mon jury de thèse.

Au Docteur Isabelle HININGER-FAVIER, votre disponibilité et vos remarques ont été essentielles. Je vous remercie chaleureusement pour votre investissement et pour le temps consacré à m'épauler dans l'écriture de ce manuscrit.

A Madame GUIGNARD, vous m'avez énormément appris et soutenu, et si j'en suis ici aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous. L'approche du métier que vous avez est exactement celle que je recherche. Je vous en serai éternellement reconnaissant.

A mes parents, votre soutien, votre éducation, et votre amour font que j'en suis là aujourd'hui. Je vous dois tout. Je vous aime.

A mes grands-parents, toujours attentionnés.

A ma sœur Aurélie pour ton sourire permanent. Passer des moments simples avec toi, Mick et tes deux anges est un pur bonheur.

A mon frangin Yann et ta petite famille. Pour ces virées dans tous les stades de France et d'Europe pour supporter Paname. Que l'histoire continue.

A tout le reste de ma famille. Les moments de retrouvailles, les sorties entre cousins/cousines ça n'a pas de prix.

A toute la troupe de bringueurs de la Yaute : Les années passent mais l'amitié reste. Pas un moment sans se marrer. Toujours présents à mes côtés, dans les meilleurs souvenirs comme dans les plus difficiles. Vous êtes indispensables à mon bonheur.

A toute cette bande de cop's de la fac. J'aurai pu recopier le paragraphe précédent car je pense la même chose. Les bringues, les vacances, les fous rires resteront gravés. Vous n'imaginez pas à quel point je tiens à vous.

A toute l'équipe de la Pharmacie de Noyer et de Bonnaitrait chez qui j'ai pu acquérir mes premières expériences professionnelles. Travailler à vos côtés fut un privilège.

## **TABLE DES MATIERES**

Remerciements .....	6
Abréviations .....	9
Introduction .....	11
1. La Dépression .....	12
1.1 Définitions .....	12
1.1.1 Les troubles dépressifs .....	12
1.1.2 La dépression du post-partum .....	12
1.1.3 Troubles anxieux généralisés (TAG).....	13
1.1.4 Les troubles de l'humeur.....	13
1.1.5 Les troubles du comportement alimentaire (TCA).....	14
1.1.6 Le burn-out .....	15
1.2 Epidémiologie .....	15
1.2.1 Chez l'enfant et l'adolescent .....	15
1.2.2 Chez l'adulte .....	16
1.2.3 Chez le senior.....	16
1.3 Physiopathologie de la dépression.....	17
1.3.1 Hypothèse monoaminergique .....	17
1.3.2 Hypothèse neurotrophique.....	20
1.3.3 Hypothèse inflammatoire .....	21
1.3.4 Les symptômes de la dépression :.....	22
1.4 Outils de diagnostic.....	24
1.4.1 L'échelle HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) ou HAM-D (27)...	25
1.4.2 L'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) (28).....	26
1.4.3 L'échelle BDI (Beck Depression Inventory), 1961 (30).....	26
1.4.4 Zung Self-Rating Depression Scale (31) .....	26
1.4.5 L'échelle de Calgary ou CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia) (32) .....	27
1.5 Etiologie de la dépression .....	27
1.5.1 Facteurs héréditaires .....	27
1.5.2 Facteurs environnementaux : Dérégulation de l'axe HPA .....	28
1.5.3 Autres causes de dépression.....	30
1.6 Prise en charge de la dépression.....	34
1.6.1 Prise en charge pluridisciplinaire .....	34

1.7 Les différentes classes d'antidépresseurs.....	35
1.7.1 Les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO) .....	37
1.7.2 Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques (ou ATC) .....	37
1.7.3 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ou ISRS).....	38
1.7.4 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ou ISRNA) .....	38
1.7.5 Les autres antidépresseurs.....	38
2. Rôle des micronutriments sur la dépression.....	39
2.1 Les Acides Gras poly-insaturés Oméga-3 .....	39
2.1.1 Rôles physiologiques des acides gras poly-insaturés essentiels.....	41
2.1.2 Rôle des oméga-3 dans la dépression .....	42
2.2 Le tryptophane .....	47
2.3 Rôle des vitamines du groupe B .....	54
2.4 La SAME ou S-Adénosyl-méthionine .....	57
2.5 La phosphatidylsérine .....	59
2.6 Le déhydroépiandrostérone (DHEA) .....	61
2.7 La tyrosine .....	62
2.8 La mélatonine .....	63
2.9 La taurine.....	64
2.10 Le magnésium .....	65
2.11 Le zinc .....	66
3. Phytothérapie et produits disponibles en officine.....	68
3.1 Le millepertuis ( <i>Hypericum perforatum</i> ) .....	68
3.2 Le griffonia ( <i>Griffonia simplicifolia</i> ) .....	69
3.3 La rhodiola ( <i>Rhodiola rosea</i> ).....	70
3.4 Le safran ( <i>Crocus sativus</i> ) .....	71
3.5 Le bacopa ( <i>Bacopa monnieri</i> ) .....	72
3.6 Compléments alimentaires disponibles en officine .....	73
3.7 Fiches synthétiques : .....	77
Conclusion .....	83
Résumé .....	84
Périodiques.....	86
Bibliographie .....	91
Annexes.....	105

## **ABREVIATIONS**

AA : Acide arachidonique

AL : Acide linoléique

AGL : Acide gamma-linolénique

ADN : Acide désoxyribonucléique

CYP : Cytochrome P

ACTH : Adréno Cortico Tropic Hormone

CRF : Corticotropin releasing factor

$\omega$ 3 : Oméga-3

DT2 : Diabète de type 2

IR : Insuffisance rénale

COMT : Catechol-O-méthyltransferase

NHANES : National Health And Nutrition Examination Survey

5-HTP : 5-hydroxytryptophane

OMS : Organisation mondiale de la santé

HAS : Haute autorité de santé

BHE ; Barrière hémato-encéphalique

EPA : Acide ecosapentaénoïque

DHA : Acide docosahéxaénoïque

DHEA : Déhydroépiandrostérone

CB1R : Cannabinoid Receptor 1

LRS : Linear rating scale

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ATC : Antidépresseurs tricycliques

IMAO-A : Inhibiteur de la monoamine oxydase A

IMAO-B : Inhibiteur de la monoamine oxydase B

ISNA : Inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level

SCA : Syndrome coronarien aigu

TDM : Trouble dépressif majeur

AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

EFSA : European Food Safety Authority

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

AGPI : Acide gras poly-insaturé

TEP : Tomographie par émission de positons

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

HDRS ou HAM-D : Hamilton Rating Scale for Depression

BDI : Beck depression inventory

CDSS : Calgary Depression Scale for Schizophrenia

SERT : Transporteur de la sérotonine

5-HTT : 5-hydroxytryptamine transporter

5-HTP : 5-hydroxytryptophane

MADRS : Montgomery and Asberg depression rating scale

PPAR : Peroxisome proliferator-activated receptor

TCA : Trouble du comportement alimentaire

INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

NA : Noradrénaline

DA : Dopamine

GABA : acide gamma-aminobutyrique

5-HT : 5-hydroxytryptamine (sérotonine)

HPA : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

TAG : Trouble anxieux généralisé

TP/TH: Tryptophane pyrrolase/ Tryptophane hydroxylase

RLO : Radicaux libres oxygénés

SAM-e : S-Adénosylméthionine

PS : Phosphatidylsérine

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

MT1 et 2 : Récepteur de la mélatonine 1 et 2

**INTRODUCTION :**  
**PRISE EN CHARGE DES TROUBLES ANXIO-**  
**DEPRESSIFS A L'OFFICINE : INTERET ET LIMITES DES**  
**ADJUVANTS NUTRITIONNELS**

La dépression est l'un des troubles neuropsychiatriques les plus fréquents. Environ 20% des Français ont été, sont ou seront dépressifs au cours de leur vie. Elle touche ainsi chaque année 3 millions de personnes en France et c'est la première cause de suicide : 70% des personnes qui décèdent par suicide souffriraient d'une dépression, dans la majorité des cas non traitée ou non diagnostiquée. La dépression est un phénomène complexe aux causes multiples : biologiques, psychologiques et environnementales. Toujours stigmatisée comme une maladie de la faiblesse de la volonté, un manque de courage ou un trouble existentiel, elle est pourtant définie et reconnue comme une maladie au même titre que le diabète ou l'hypertension par exemple. Malgré des progrès certains, les derniers médicaments antidépresseurs, restent des drogues dures qui peuvent occasionner des effets secondaires parfois sévères alors qu'ils peuvent mettre des semaines avant de produire un effet. Parmi les effets secondaires, sont rapportés la sécheresse de la bouche, les maux de tête, l'impossibilité de se concentrer, la constipation, les nausées et parfois la prise de poids et les dysfonctions sexuelles. Ces troubles conduisent souvent (dans 30% des cas au moins) les patients à une mauvaise observance et parfois à interrompre leur traitement. Quant à ceux qui persistent, ils deviennent rapidement chimiquement dépendants de leur traitement : l'interruption brutale produit des symptômes de manque. Devant les chiffres alarmants notamment en termes de consommation d'antidépresseurs, qui sont en constante augmentation, nous pouvons nous demander si la prise en charge de cette pathologie est efficiente. En effet, dans certains cas, la consommation d'antidépresseurs pourrait peut-être être évitée par une meilleure alimentation et/ou un apport de certains micronutriments. Certains micronutriments ayant démontré leur efficacité dans la prise en charge de la pathologie. Le but de cette thèse est, à partir d'une étude de la bibliographie, d'évaluer le rôle des nutriments dans la prévention des syndromes de troubles dépressifs. Pour introduire ce sujet, nous présenterons tout d'abord un rappel sur l'épidémiologie et l'étiologie de la maladie,

suivi des mécanismes physiopathologiques impliqués et des différents traitements actuellement disponibles. Ensuite nous nous intéresserons aux conséquences des déficits en certains nutriments en raison de leurs rôles biochimiques dans la synthèse des neuromédiateurs sur les troubles dépressifs et à leurs rôles préventifs ou comme adjuvants des traitements médicamenteux de cette pathologie. Enfin nous présenterons la place de la phytothérapie dans la prise en charge de la pathologie ainsi que quelques produits disponibles en officine.

## **1. La Dépression**

### **1.1 Définitions**

#### **1.1.1 Les troubles dépressifs**

Selon l'OMS, la dépression « constitue un trouble mental courant, caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration. ». Mais la dépression fait partie des pathologies psychiatriques au même titre que l'anxiété, les troubles de l'humeur, certains troubles du comportement alimentaire, les dépressions liées aux maladies ou la dépression post-partum. Il faut donc déjà définir ces autres pathologies pour bien délimiter la dépression elle-même.

#### **1.1.2 La dépression du post-partum**

Appelé aussi « baby blues » ce syndrome dépressif apparaît le plus souvent dans les quatre à huit semaines après l'accouchement avec une intensité variée, notamment : bénigne, "névrotique" ou de niveau psychotique (mélancolique). Dans les formes majeures, les troubles de la relation mère-enfant, constituent un risque. Généralement associée à des antécédents de traits pathologiques de la personnalité (instabilité, hyperémotivité, quête affective, etc.), à un contexte familial conflictuel, à une insécurité relationnelle et à un nombre élevé d'éléments de vie

négatifs dans l'année précédente, cette dépression doit être d'autant moins banalisée par l'entourage qu'au bout d'un an, près d'un tiers de ces patientes gardent des signes résiduels. Elle nécessite une approche relationnelle, un traitement antidépresseur et des explorations thyroïdiennes à la recherche d'une insuffisance sécrétoire (thyroïdite du post-partum).

### 1.1.3 Troubles anxieux généralisés (TAG)

Historiquement, Freud l'avait introduit sous la forme de concept de « névrose d'angoisse » en y incluant une « anxiété libre flottante », décrivant ainsi très bien toute l'ampleur que l'anxiété pouvait prendre. La définition et les critères diagnostics du TAG ont subi de nombreux remaniements selon les éditions du DSM (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux), la troisième version introduisant la notion de chronicité, ne se centrant ainsi plus uniquement sur le concept d'anxiété flottante. La banalisation par tous (professionnels de santé et patients) des troubles anxieux en rendait le diagnostic difficile, et entraînait de ce fait un sous-diagnostic de ces états pathologiques. Le trouble anxieux généralisé se définit comme une peur ou des inquiétudes injustifiées ou excessives concernant deux ou plusieurs sphères de la vie (travail, performance scolaire, vie sentimentale...), pendant au moins 6 mois. Autrement dit, il s'agit de soucis excessifs ou d'une anxiété que le sujet ne contrôle pas (ou plus), et dont la durée et la fréquence sont, elles aussi, hors de proportion avec la nature de l'événement redouté. Cette anxiété peut-être en lien avec de multiples activités du quotidien : problèmes financiers, retard à un rendez-vous, travaux domestiques, la santé des membres de la famille... Sa prévalence est élevée, et son retentissement social est très important pour le patient (alcoolisme, abus d'anxiolytique, états dépressifs...).

### 1.1.4 Les troubles de l'humeur

On appelle trouble de l'humeur toute manifestation anormale en lien avec l'humeur d'un individu. On parle également de trouble affectif de l'humeur. Les troubles de l'humeur sont assez nombreux. Les plus fréquents sont la dépression et le trouble bipolaire. Les troubles de l'humeur touchent particulièrement les usagers de drogue,

notamment de psychotropes et de benzodiazépines, et d'alcool. Les femmes sont plus touchées par les troubles de l'humeur que les hommes.

Dans ce manuscrit nous nous intéresserons au rôle de la nutrition dans la prise en charge de la dépression, il est donc important aussi de définir les troubles du comportement alimentaire :

#### 1.1.5 Les troubles du comportement alimentaire (TCA)

Ce sont des conduites alimentaires différentes de celles habituellement adoptées par les personnes vivant dans le même environnement. Ces conduites alimentaires perturbées sont à l'origine de troubles somatiques et psychologiques (1).

Les troubles du comportement ou des conduites alimentaires les plus fréquents sont :

- L'anorexie mentale qui se caractérise par un refus de s'alimenter, malgré la sensation de faim intense, ainsi qu'un refus de prendre du poids alors que le corps est très amaigri. La personne souffrant d'anorexie mentale a le sentiment d'être toujours en surpoids et cherche à maigrir par tous les moyens. Cela passe notamment par le contrôle des calories de tous les aliments consommés. L'anorexie mentale peut être associée à des conduites boulimiques.
- La boulimie qui se caractérise par des crises au cours desquelles la personne absorbe de manière compulsive de grandes quantités de nourriture, à n'importe quelle heure du jour et de la nuit. Ces crises de boulimie sont suivies de comportements compensatoires inappropriés tels que vomissements, utilisation de purgatifs ou bien jeûne et exercice physique excessif.
- L'hyperphagie boulimique qui se caractérise par des épisodes récurrents de crises de boulimie sans comportements compensatoires associés occasionnant surpoids et obésité.

Attention, ne pas confondre anorexie mentale et anorexie. L'anorexie est une simple perte de l'appétit, plus ou moins temporaire, pouvant être consécutive à une maladie ou un état anxiogène. Elle est à distinguer de l'anorexie mentale qui provoque une

obsession de la perte de poids sous l'influence de facteurs psycho-comportementaux et constitue une pathologie psychiatrique relevant d'une prise en charge spécifique.

#### 1.1.6 Le burn-out

Appelé aussi syndrome d'épuisement professionnel, c'est un processus qui s'installe progressivement chez des travailleurs qui sont soumis de manière prolongée à du stress qu'ils ne contrôlent pas. Il serait la résultante d'un stress chronique dans le travail, sans que la tension chez la personne ne puisse véritablement se relâcher. Cet état d'épuisement progressif des ressources peut mettre beaucoup de temps à se développer (des mois, voire des années)... ce qui explique également qu'une longue période soit parfois nécessaire pour s'en rétablir.

### 1.2 Epidémiologie

Les données de l'Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) indiquent « qu'en 2010, 7,5% des 15-85 ans avaient vécu un épisode dépressif caractérisé au cours des douze derniers mois, avec une prévalence deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Toutes les tranches d'âge sont concernées avec une prévalence maximale chez les 20-34 ans : 6,4% chez les 15-19 ans, 10,1% chez les 20-34 ans, 9% chez les 35-54 ans et 4,4% chez les 55-85 ans. » (2). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, elle touche près de 300 millions de personnes dans le monde (3).

#### 1.2.1 Chez l'enfant et l'adolescent

La prévalence des troubles dépressifs est estimée entre 2,1% et 3,4% chez les enfants et atteint 14% chez les adolescents. Chez ces jeunes patients, le diagnostic est plus difficile à réaliser que chez l'adulte. En effet, la crise d'adolescence se caractérise par des tensions entre l'affirmation de son identité et les contraintes

sociales. Cette période est décrite comme un moment de mélancolie naturelle associé à une faible estime de soi ou à un comportement agité, cependant ces signes ne relèvent pas de la dépression au sens clinique du terme. Tout d'abord une dépression chez l'enfant induit une chute des résultats scolaires puis, dans certains cas, des troubles du comportement et de la conduite sociale. Parmi les facteurs de risques, on peut citer les difficultés économiques des parents, une maltraitance physique ou sexuelle, des antécédents dépressifs chez la mère ou le père (présents ou passés), un tempérament de l'enfant particulier (anxiété, timidité excessive, faible estime de soi, hyperactivité), des difficultés scolaires et/ou des événements traumatiques (deuil d'un proche, séparation des parents).

### 1.2.2 Chez l'adulte

Ces troubles dépressifs sont fortement influencés par des événements extérieurs comme un épisode de chômage, des conditions de vie précaire et l'apparition de maladies chroniques (cancer, diabète, maladie rhumatismale...) (4). Les femmes ont deux fois plus de risques que les hommes d'être atteintes par un épisode dépressif majeur, notamment au stade périconceptionnel. Elles sont également plus exposées aux rechutes et à la réapparition chronique de la dépression. Une réponse neurochimique différente en présence de sérotonine, influencée par les hormones sexuelles pourrait expliquer cette prévalence supérieure chez la femme.

### 1.2.3 Chez le senior

La retraite, par le changement de rythme brutal de vie qu'elle entraîne, est souvent à l'origine de dépressions chez les seniors et les personnes âgées qui ont souvent l'impression d'être inutiles. En établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), un épisode dépressif majeur surviendrait chez 10 à 15% des résidents dans la première année qui suit l'admission dans l'établissement (4).

### 1.3 Physiopathologie de la dépression

Les symptômes dépressifs sont liés à une perturbation au niveau cérébral. Les facteurs héréditaires et environnementaux joueraient un rôle en sensibilisant l'individu par induction de processus neurobiologiques pathologiques au niveau cérébral. La découverte de traitements antidépresseurs dans les années 1950 a permis aussi de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la dépression (5).

#### 1.3.1 Hypothèse monoaminergique

Au niveau cérébral, un dysfonctionnement ou une déficience de la neuromodulation par les monoamines (sérotonine 5-HT, noradrénaline NA et/ ou dopamine DA) pourrait être à l'origine de la dépression (6). Cette hypothèse fait suite à la découverte de deux principales familles de composés ayant un effet antidépresseur :

- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), enzyme qui catabolise la noradrénaline et la sérotonine.
- Les antidépresseurs tricycliques (ATC) qui inhibent la recapture de ces monoamines.

Ces deux familles d'antidépresseurs ont pour effet d'accroître la disponibilité en noradrénaline et en sérotonine au niveau de la fente synaptique et donc d'augmenter la stimulation neuronale post-synaptique. Une diminution de l'activité des systèmes 5-HT, NA et une diminution du taux plasmatique de tryptophane (qui est un précurseur de la synthèse de la sérotonine) ont été décrites chez des patients souffrant de dépression (7). De plus une étude en tomographie par émission de positons (TEP) a montré une augmentation de 30% de l'activité de la monoamine oxydase chez certains patients dépressifs, ce qui témoigne d'une augmentation de la dégradation de la monoamine chez ces patients (8). En plus de l'implication de la sérotonine et de la noradrénaline, une déficience dopaminergique semblerait intervenir (dépression dopamino-dépendante). En effet, les malades souffrant de la maladie de Parkinson (qui est lié à un déficit en dopamine) sont plus souvent atteints de dépression que les sujets sains (9). De plus, certains médicaments agonistes

partiels des récepteurs dopaminergiques D2 utilisés dans la maladie de Parkinson (comme le Bupropion ou le Pramipexole) sont efficaces dans le traitement de la dépression (10). Cependant, il est important de préciser que toutes les personnes dépressives ne répondent pas systématiquement aux traitements. Il y'aurait donc d'autres facteurs neurobiologiques qui interviendraient dans la dépression.

Rappel biochimique : synthèse des neuromédiateurs :

a) Voie de synthèse de la sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine) : Elle est synthétisée à partir du L-tryptophane qui est transformé en L-5-hydroxytryptophane par la tryptophane hydroxylase (cette réaction nécessite la vitamine B9, la vitamine C, la vitamine D et le Fer comme cofacteurs enzymatiques) puis en sérotonine par la L-aromatique amino-acide décarboxylase (avec vitamine B6 comme cofacteur). La sérotonine est ensuite métabolisée par la 5-HT N-acétylase en N-acétyl-5-hydroxytryptophane puis en mélatonine par la hydroxynidole-O-méthyltransférase (figure 1 et 2).

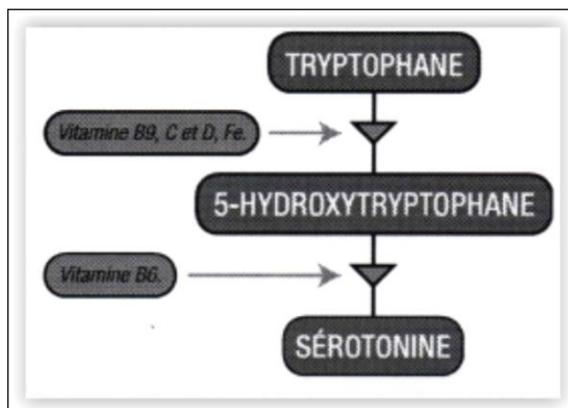


Figure 1: Rôle des cofacteurs dans la synthèse de sérotonine

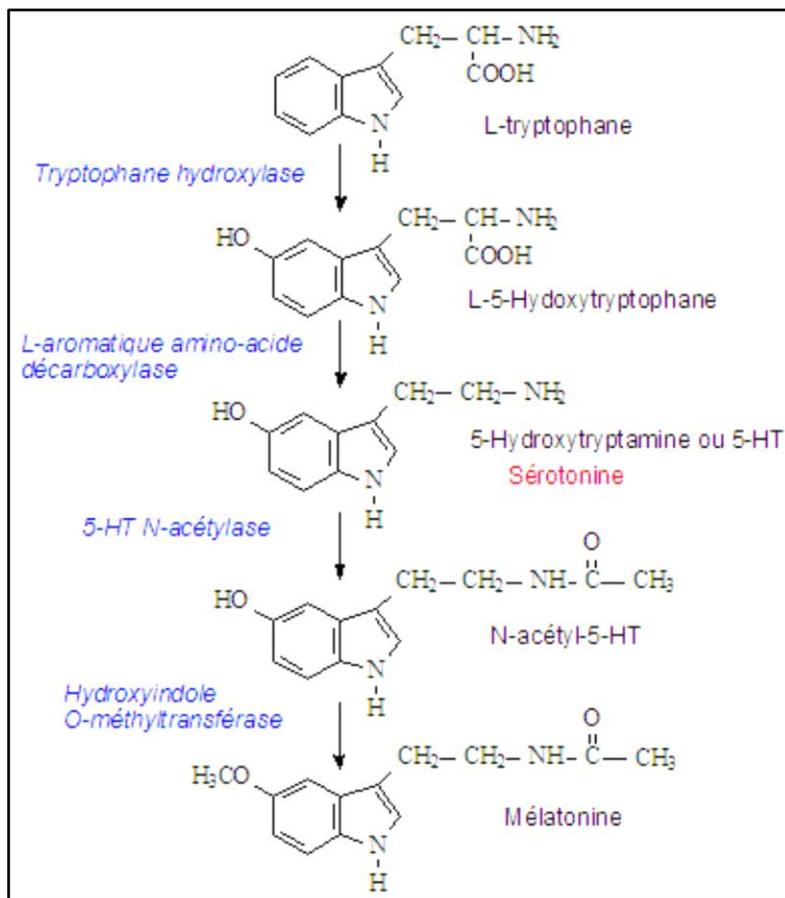


Figure 2: Synthèse de la sérotonine et de la mélatonine.

b) Synthèse des catécholamines :

La dopamine est synthétisée à partir de la phénylalanine qui est transformée en tyrosine puis en dopa par la phénylalanine hydroxylase et la tyrosine hydroxylase (avec vitamine B9, B12, C et D, ainsi que le fer comme cofacteurs). Ensuite la dopa est transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase (vitamine B6 comme cofacteur). La dopamine est ensuite métabolisée en noradrénaline par la dopamine hydroxylase (vitamine C, magnésium et cuivre comme cofacteurs) et en adrénaline par la phényl-ethanolamine-N-méthyltransférase (vitamine B6, B9, B12 et méthionine comme cofacteurs) (figures 3 et 4).

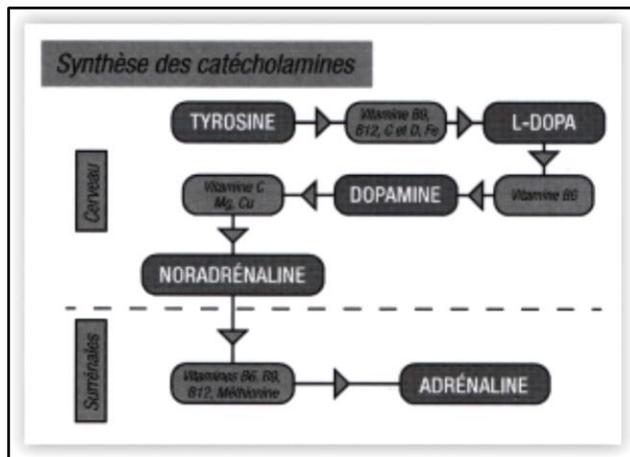


Figure 3: Rôle des cofacteurs dans la synthèse des catécholamines

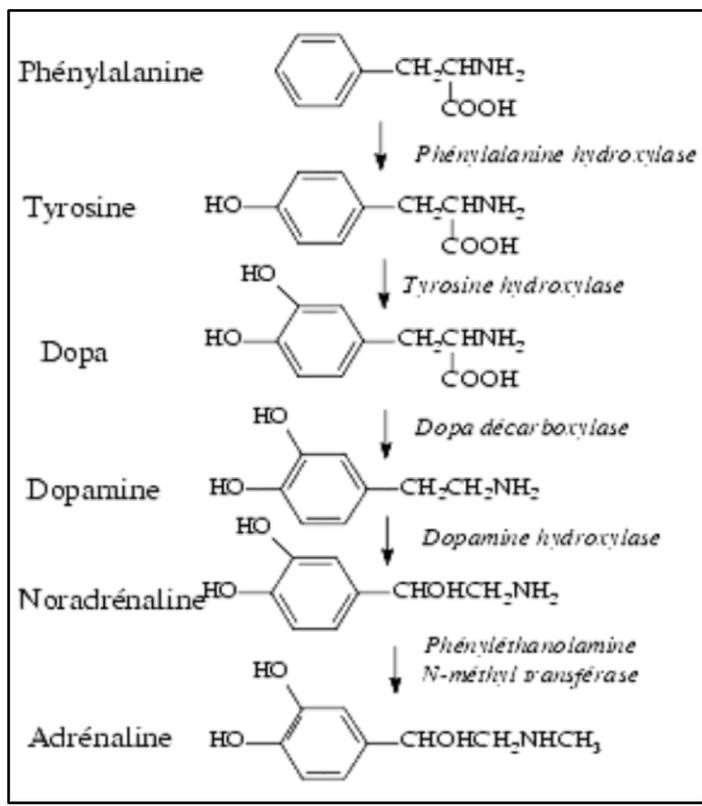


Figure 4: Voie de synthèse de la dopamine, de la noradrénaline et de l'adrénaline.

### 1.3.2 Hypothèse neurotrophique

Certains facteurs neurotrophiques, et plus particulièrement le BDNF (brain derived neurotrophic factor) favorisent la croissance, la durée de vie axonale et la plasticité

synaptique in vivo et in vitro de différentes aires cérébrales (11). Le BDNF est largement exprimé dans les structures limbiques du cerveau adulte (12). Or, il a été démontré que l'expression hippocampique post-mortem du BDNF était diminuée chez des patients dépressifs qui s'étaient suicidés (13). Par ailleurs, une expérience menée chez le rat a montré qu'une administration locale de BDNF dans l'hippocampe de ce dernier a montré des effets antidépresseurs (objectivés par les tests de nage forcée et de résignation acquise) (14). Cette hypothèse neurotrophique suggère donc qu'un déficit en BDNF au niveau de l'hippocampe soit une des bases biologiques de la dépression. Certaines données précliniques ont démontré que le stress chronique diminuait le taux de BDNF dans l'hippocampe et que l'administration d'antidépresseurs l'augmentait (15). La diminution des facteurs de croissance (notamment du BDNF) pourrait donc être responsable des perturbations de la plasticité synaptique, de la diminution de la neurogenèse et de l'atrophie neuronale. Ces altérations pourraient expliquer la diminution du volume de l'hippocampe et des troubles cognitifs observés chez les patients dépressifs (16).

### 1.3.3 Hypothèse inflammatoire

Une origine neuro-inflammatoire de la dépression est la plus récente des hypothèses formulées (17). Une augmentation plasmatique du taux d'interleukine-6 (cytokine pro-inflammatoire) a été rapportée chez des patients dépressifs en comparaison à des sujets sains (18). Certaines études cliniques ont montré que l'amélioration des symptômes dépressifs suite à des traitements antidépresseurs était accompagnée d'une diminution du processus inflammatoire (19,20). De plus, des données obtenues in vitro montrent que les antidépresseurs agiraient en inhibant la libération de cytokines pro-inflammatoires et en stimulant celle des cytokines anti-inflammatoires (21). Les glucocorticoïdes, les cytokines et les chémokines traversent la BHE (Barrière hémato-encéphalique) et peuvent influencer le processus inflammatoire dans le cerveau mais aussi au niveau des systèmes de neurotransmetteurs. Les cytokines, à doses physiologiques, participent à l'apport d'un support de trophicité aux neurones, augmentent la neurogenèse et contribuent au bon fonctionnement cognitif (22). Quand les

concentrations s'élèvent de façon pathologique, ces effets sont inexistants et ont même pour conséquence d'activer les processus inflammatoires. Cela va aussi diminuer la neurogenèse et augmenter l'activité glutamatergique aboutissant, avec le stress oxydatif, à l'apoptose gliale et neuronale (23,24). Les cytokines inflammatoires augmentent la libération du glutamate tout en diminuant l'expression du transporteur de celui-ci présent sur les astrocytes et les oligodendrocytes. Sa concentration extracellulaire augmente (car moins recapté) et entraîne la stimulation des récepteurs glutamatergiques (NMDA) extra synaptiques. Cette augmentation du glutamate provoquerait des dommages excitotoxiques, et diminuerait la synthèse de BDNF cérébral (25).

#### 1.3.4 Les symptômes de la dépression :

Les états dépressifs sont classés dans les troubles de l'humeur. L'humeur est une disposition affective de base « qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur » selon Delay (26). Les principaux symptômes associés à la dépression sont nombreux, ils sont dus à des perturbations psychobiologiques de la dépression, et précèdent souvent l'installation des symptômes psychiques.

L'asthénie : Symptôme le plus précoce et le plus fréquemment retrouvé, s'aggrave à l'effort (physique ou intellectuel). Se traduit par une lassitude, une difficulté à organiser ses idées, à faire des projets, à se concentrer. Et aussi par une sensation de lourdeur musculaire qui peut aller jusqu'à l'épuisement. S'accompagne parfois de plaintes douloureuses (qui se calment paradoxalement à l'effort). Toute cette symptomatologie a tendance à s'améliorer au fil de la journée pour percevoir une sensation de mieux-être le soir.

L'anhédonie : Caractérise l'incapacité d'un sujet à ressentir des émotions positives lors de situations de vie pourtant considérées antérieurement comme plaisantes.

L'anxiété : Associée à la tristesse pathologique, elle participe au pronostic immédiat. Peut prendre l'allure d'un trouble de panique et augmente le risque suicidaire notamment lors d'un *raptus anxieux* (attaque de panique avec envie de fuir le plus vite possible)

Troubles du sommeil : Le sommeil est perturbé et surtout non réparateur. La majorité des patients souffrent d'insomnie mais environ 10% se plaignent d'hypersomnies avec réveil tardif, sieste prolongée sans effet réparateur sur la fatigue.

L'endormissement est difficile (le patient anxieux va ruminer, ressasser les soucis de sa journée). Les temps successifs du sommeil sont perturbés entraînant une dyssomnie. Le tracé du sommeil montre une apparition du sommeil paradoxal plus précoce, une réduction du sommeil profond (qui est la phase réparatrice) ce qui explique en partie la sensation d'épuisement dès le réveil.

Troubles de l'appétit : On retrouve principalement une anorexie (diminution ou arrêt de l'alimentation, par perte d'appétit ou refus de se nourrir). Se traduit par un désintérêt de la nourriture voire même un dégoût avec perte de poids dont l'intensité est un facteur de gravité. Dans environ 10% des cas on retrouve une hyperphagie (accès boulimiques lors des bouffées anxio-dépressives, le patient se « venge sur la nourriture »)

Troubles sexuels : C'est un des symptômes les plus tardifs à disparaître. Se traduit par une diminution du désir sexuel avec impuissance et frigidité. On peut noter parfois au début de l'état dépressif une lutte contre ce phénomène, marquée par une excitation sexuelle majorée, mais transitoire.

Troubles urinaires : Apparaît dans un contexte d'anxiété dépressive. Peut se traduire par plusieurs symptômes allant de la pollakiurie, dysurie, mictions impérieuses voire même des brûlures à la miction.

Troubles digestifs : Ils sont très fréquents. En particulier nausées, dysphagie, dyspepsie, ballonnements, lenteur à la digestion... Ils sont accrus lors des acmé anxieuses (point le plus élevé de l'anxiété)

Troubles cardiovasculaires : On retrouve la tachycardie, les bouffées vasomotrices, les oscillations tensionnelles ce qui traduit une hyperactivité du système nerveux autonome chez les déprimés anxieux. En revanche on peut aussi retrouver hypotension et bradycardie chez les déprimés ralentis.

Troubles musculaires : Fatigue musculaire, contractures, crampes, myalgies erratiques (irrégulières).

Troubles neurologiques : Principalement céphalées avec sensation de vertiges, paresthésies possibles.

#### 1.4 Outils de diagnostic

Le diagnostic de dépression répond à des critères très précis fixés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Association Américaine de Psychiatrie (DSM-V). Il existe neuf symptômes caractéristiques de la dépression. Pour que le diagnostic de dépression soit posé, le patient dépressif doit en présenter au moins cinq, presque tous les jours depuis au moins 2 semaines, dont obligatoirement l'un des deux premiers de la liste :

- Une humeur dépressive continue (tristesse quasi permanente)
- Une perte d'intérêt et du plaisir à l'égard des activités quotidiennes, même celles habituellement plaisantes (on parle alors d'anhédonie)
- Un trouble de l'appétit (augmentation ou diminution) souvent associée à une prise ou perte de poids d'au moins 5%.
- Des troubles du sommeil (insomnies ou hypersomnies)
- Des idées de mort ou de suicide
- Un ralentissement psychomoteur ou une agitation
- Une asthénie, souvent dès le matin
- Un sentiment de dévalorisation et de culpabilité excessif ou inapproprié
- Des difficultés attentionnelles, de concentration et de mémorisation

Ces symptômes ne doivent pas être expliqués par un deuil récent. On distingue, en fonction de l'intensité des symptômes :

Le syndrome dépressif « caractérisé » léger : peu (ou pas) de symptômes supplémentaires, altération mineure du fonctionnement social.

Le syndrome dépressif « caractérisé » sévère : plusieurs symptômes supplémentaires, perturbation nette du fonctionnement social et/ou caractéristiques psychotiques (hallucinations ou idées délirantes).

Le syndrome dépressif « caractérisé » d'intensité modérée se situe entre les deux.

Tous les patients répondant à la définition de l'épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée ou sévère doivent être traités et suivis pendant au moins 6 mois. Pour les patients qui présentent entre 5 et 7 symptômes, la dépression est considérée comme légère à modérée. Au-delà de 8, elle est dite sévère. Des échelles d'autoévaluation ou d'hétéro-évaluation (par le médecin) permettent d'évaluer plus précisément la sévérité de ces symptômes. Il s'agit de l'échelle de dépression de Hamilton (HDRS) ou de l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS). Selon le baromètre de santé 2010, 39% des personnes qui présentent des troubles dépressifs n'ont pas utilisé les services d'un organisme, ni consulté un professionnel de santé, ni suivi une psychothérapie.

#### Les échelles de diagnostic et d'évaluation de la dépression :

Il existe plusieurs outils pour aider les médecins et les patients à identifier les symptômes dépressifs, d'évaluer leur sévérité et l'efficacité d'un traitement antidépresseur. Ce sont des échelles constituées d'un QCM (questions à choix multiples), dont les réponses pondérées par un chiffre aboutissent à un score final. Plus le score est élevé, plus la dépression est considérée sévère. Il n'y a pas qu'une seule échelle d'évaluation, il en existe plusieurs (voir ci-dessous). Elles ont chacune leurs spécificités ce qui les rend complémentaires.

##### 1.4.1 L'échelle HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) ou HAM-D (27)

Elle a été publiée en 1960 par un médecin américain, Max Hamilton. Elle est considérée comme le gold standard et a été revisitée plusieurs fois. Un questionnaire mesure la sévérité des symptômes observés lors d'une dépression (insomnie, anxiété, perte de poids, troubles de l'humeur) (Annexe 1). Il existe différentes variantes de cette échelle selon le nombre d'items associés mais la plus courante est la HAM-D-17 (17 items) et son score est interprétable comme suit :

- Score inférieur à 10 : Pas de syndrome dépressif
- Score 10 à 13 : Syndrome dépressif léger
- Score 14 à 17 : Syndrome dépressif modéré
- Score supérieur à 18 : Syndrome dépressif sévère

#### 1.4.2 L'échelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) (28)

Elle est composée d'un questionnaire diagnostique avec 10 items (Annexe 2). Elle est plutôt utilisée pour évaluer la sévérité des symptômes chez des patients qui souffrent de troubles de l'humeur. Elle est plus facile à utiliser et a été conçue en 1979 par Stuart Montgomery et Marie Asberg. Elle est complémentaire de l'échelle de dépression de Hamilton et mesure les changements apportés par les antidépresseurs. Une forte corrélation a été démontrée entre les résultats des deux échelles (29). Le score, compris entre 0 et 60 est interprété comme suit :

- 0 à 6 : patient sain
- 7 à 19 : dépression légère
- 20 à 34 : dépression moyenne
- Supérieur à 34 : dépression sévère

#### 1.4.3 L'échelle BDI (Beck Depression Inventory), 1961 (30)

Cette échelle comporte 21 questions qui caractérisent l'évolution de l'état du patient pendant les dernières semaines précédant le test (Annexe 3). Il y'a 4 réponses possibles à chaque question, les réponses variant selon leur intensité. Le questionnaire cible les cognitions dépressives : "Je suis triste tout le temps", "Je me sens triste", "Je n'arrive plus à le supporter"... Le score final reflète l'intensité de la dépression :

- Score de 0 à 9 : dépression mineure
- Score de 10 à 18 : dépression légère
- Score de 19 à 29 : dépression modérée
- Score de 30 à 63 : dépression sévère

#### 1.4.4 Zung Self-Rating Depression Scale (31)

Elle comporte 20 phrases formulées à la première personne (exemple : « Je mange moins qu'avant ») auxquelles le patient répond selon la sévérité du symptôme cité

(exemple : « jamais », « rarement », « parfois », « souvent », « la plupart du temps », « toujours »). (Annexe 4)

#### 1.4.5 L'échelle de Calgary ou CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia) (32)

Elle est uniquement utilisée pour évaluer la dépression de patients souffrant de schizophrénie. Elle comporte 9 questions cotées sur une échelle de 0 à 4 (Annexe 5).

### 1.5 Etiologie de la dépression

La dépression est multifactorielle et implique des facteurs héréditaires et environnementaux (5).

#### 1.5.1 Facteurs héréditaires

Selon les études réalisées sur les cohortes de familles et de jumeaux, l'héritabilité de la dépression serait d'environ 40% (33). Kendler et ses collaborateurs ont confirmé, au sein d'une population de jumeaux, que les facteurs héréditaires, indépendamment des traits de personnalité (anxieux, pessimistes), entraînent en jeu dans l'émergence de cette maladie psychiatrique (34). Il n'y a pas de gène majeur déterminant la dépression mais plutôt des gènes mineurs augmentant la probabilité d'apparition de la maladie. Actuellement, des équipes de recherche tentent de déterminer quelles associations génétiques sont susceptibles d'augmenter la sensibilité de l'individu aux événements stressants rencontrés au cours de la vie. Le stress est en effet un facteur environnemental crucial dans la physiopathologie de la dépression. Les gènes susceptibles d'être impliqués dans l'exacerbation des effets du stress restent à définir. Par exemple le gène codant pour le transport de la sérotonine est un candidat intéressant. Ce transporteur (SERT ou 5-HTT) est l'une des cibles des antidépresseurs utilisés en première intention, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ces molécules, en se fixant au transporteur, bloquent la recapture de la sérotonine et augmentent donc la concentration de cette

monoamine dans la fente synaptique. Une association directe entre ce gène codant pour le transporteur et les troubles affectifs n'a pas été mise en évidence (35). Cependant, un polymorphisme fonctionnel a été mis en évidence au niveau de la région promotrice de ce gène. Il en résulte une forme longue ou courte de cet allèle. Il a été montré que la forme courte était associée à l'existence de troubles dépressifs chez l'homme et prédisposait à la manifestation d'une personnalité anxieuse et pessimiste (36). Par ailleurs, une étude réalisée chez 847 néozélandais a montré que cet allèle court était associé à une augmentation de la sensibilité aux stress de la vie quotidienne (perte d'emploi, divorce...) et augmentait ainsi le risque de dépression (37). Cependant, ces données sont à confronter à une méta-analyse récente réalisée à partir de 14 études, qui n'a pas permis d'identifier un allèle qui soit corrélé à une augmentation du risque de dépression (38). Bien que la relation gène-pathologie soit évidente, il reste à déterminer quels polymorphismes ou mutations sont impliquées. Enfin, Weaver et ses collaborateurs ont montré que des modifications épigénétiques pouvaient également être responsables d'une vulnérabilité des individus aux interactions extérieures, comme le stress. Il faut donc considérer l'influence de l'épigénétique comme facteur étiologique de la dépression (39).

#### 1.5.2 Facteurs environnementaux : Dérégulation de l'axe HPA

Le stress est un facteur étiologique important qui favorise la dépression (40). L'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien (HPA) est le système neuroendocrinien qui permet à l'organisme de faire face au stress par une réponse physiologique adaptée. Une situation de stress déclenche une cascade d'évènements le long de cet axe qui commence par la sécrétion de CRF (Corticotropin Releasing Factor) au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. L'augmentation de CRF active la sécrétion de l'adénocorticotrophine (ACTH) par l'hypophyse, laquelle induit à son tour une augmentation de la libération de corticoïdes par les glandes surrénales (figure 5).

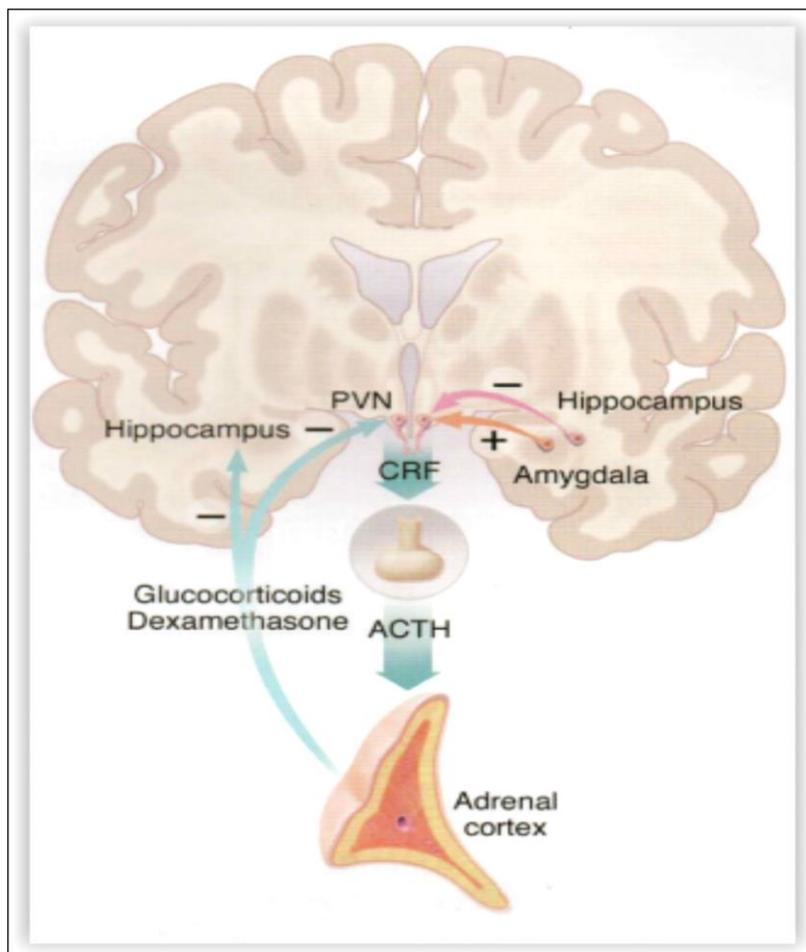


Figure 5: Mécanisme de régulation de l'axe Hypothalamo-Hypophysio-Surrénalien (d'après Nestler 2002)

L'élévation de la cortisolémie exerce un rétrocontrôle négatif sur les neurones à CRF de l'hypothalamus (munis de récepteurs au cortisol) ce qui permet l'homéostasie du système. L'installation d'un stress chronique par répétitions de situations traumatiques réduit le tonus inhibiteur de l'hypothalamus, entraînant l'hyperactivité de l'axe HPA (41). Un dysfonctionnement de l'axe HPA est constaté dans la dépression. Ainsi, certains patients dépressifs présentent une élévation du taux de cortisol plasmatique (42). Cette hypercortisolémie a été identifiée chez 50% des patients dépressifs. Une administration chronique d'antidépresseurs permet le retour à une concentration normale de glucocorticoïdes (43). En raison de ces données, la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques dans la dépression s'est orientée vers un dysfonctionnement de l'axe HPA. Les principaux candidats sont

les récepteurs aux CRF exprimés dans l'hypophyse et les récepteurs aux glucocorticoïdes localisés dans l'hippocampe (44). Ces derniers sont en effet des entités importantes de la régulation de l'axe HPA.

Il existe 2 types de récepteurs aux corticoïdes :

- Les récepteurs de type I (minéralocorticoïdes) avec une forte affinité pour la corticostérone
- Les récepteurs de type II (glucocorticoïdes) avec une faible affinité pour cette hormone du stress

L'activation de ces deux types de récepteurs peut moduler la force des connexions synaptiques en fonction du taux d'hormones de stress en circulation (45). Cependant, si le contrôle pharmacologique de l'axe HPA entraîne des effets antidépresseurs chez l'animal (46), les résultats des essais cliniques chez l'homme sont décevants. L'hyperactivité continue de l'axe HPA semble donc bien associée à l'émergence de la dépression mais n'en est pas la seule cause.

### 1.5.3 Autres causes de dépression

L'anxiété : Les traumatismes subis lors de la petite enfance tels qu'un décès ou une séparation des parents peuvent mener à la dépression. Aussi, les personnes ayant vécu une agression sexuelle dans leur enfance sont plus à risques de développer une dépression. De plus, le stress vécu en bas âge peut entraîner un développement de dépression lors à l'âge adulte. Les événements de la vie adulte tels que la disparition d'un être cher, le divorce, la perte d'un emploi, la retraite, les problèmes financiers importants, les conflits familiaux ainsi que le stress constant, peuvent aussi mener à vivre une dépression.

Les pathologies/ la douleur : C'est le résultat émotionnel le plus habituel découlant du fait de vivre avec la douleur chronique. La dépression n'est pas causée par la douleur elle-même. Vous pouvez devenir déprimé à cause de l'impact invalidant de la douleur.

Pourtant, d'après une nouvelle étude menée par la Columbia University's Mailman School of Public Health (aux États-Unis), ces troubles psychiques auraient un

impact très concret sur l'organisme. L'étude a été menée auprès de 5037 adultes à São Paulo au Brésil. Tous les volontaires souffraient de troubles de l'humeur et/ou d'anxiété, des pathologies qui sont définies (et reconnues) dans le DSM-V, le manuel de référence des psychiatres aux États-Unis. Les chercheurs ont d'abord observé que 50 % des volontaires qui souffraient de troubles de l'humeur (ce qui regroupe la dépression et la bipolarité) souffraient également de douleurs chroniques au quotidien ; 33 % présentaient des difficultés respiratoires ; 10 % des problèmes cardiovasculaires ; 9 % souffraient d'arthrite et 7 %, de diabète de type 2 (Askari et al. 2017).

Un autre élément qui peut mener à la dépression est la maladie. En effet, certaines maladies peuvent influencer l'humeur et ainsi conduire à une dépression (Katon 2011). Les pathologies qui touchent le cerveau comme la maladie de Parkinson ou Alzheimer sont de très bons exemples. Aussi, lorsque le système immunitaire ou hormonal est atteint comme c'est le cas lors de maladies du cœur ou de diabète (Anderson et al. 2001), il y a plus de risque de vivre une dépression. Toutes les affections cancéreuses sont susceptibles d'engendrer un syndrome dépressif.

Le deuil : Le deuil est un exemple de l'expression de la tristesse. Il se caractérise par une tristesse normale dont l'intensité et la durée excessive aboutissent à une tristesse pathologique en fonction des circonstances du décès (soudaineté du décès, âge du défunt, lien avec la personne...). L'évolution du deuil se fait en 3 phases : phase de choc ou de détresse, phase dépressive et phase d'adaptation vers le 6-8<sup>ème</sup> mois qui fait l'objet d'un renouveau d'intérêt et de projets.

Les antécédents familiaux : Les recherches sur les antécédents familiaux ont permis de conclure qu'une personne ayant un membre de sa parenté proche qui a souffert d'une dépression a 15% de risque d'en développer une aussi. Les personnes n'ayant pas de membre de leur parenté proche dépressif ont seulement 2 à 3% de risque de développer une dépression. Les études démontrent aussi que les enfants adoptés par des parents ne souffrant pas de dépression mais nés de parents ayant des antécédents de dépression risquent malgré tout de faire une dépression dans 15 % des cas.\* Il est à noter qu'il est peu probable que le seul fait d'un antécédent familial ou héréditaire entraîne la dépression. Un traumatisme dans

l'enfance ou des événements difficiles dans la vie adulte, peuvent servir de déclencheurs.

La prise de toxiques :

- L'alcool : La dépression est retrouvée avec une prévalence de 50% chez l'alcoolique (47,48)
- Les médicaments dépressogènes : Les plus fréquents sont les neuroleptiques et les psychostimulants lors du sevrage, la L-Dopa, les corticoïdes, certains antihypertenseurs (reserpine), les bêtabloquants, les anticancéreux et les immunosuppresseurs.
- La dépakine entraîne un déficit en Vitamine B9

Certains facteurs sociaux : l'adulte jeune, le célibat, les conflits relationnels, l'environnement dépressogène, le chômage, l'isolement, la précarité économique ou encore l'absence d'aide.

Le stress au travail peut conduire à un syndrome de plus en plus répandu dans nos sociétés qui est le syndrome d'épuisement professionnel (plus connu sous le nom de « burn out »)

Déséquilibre alimentaire : La « malbouffe » ou « junkfood » a aussi été étudiée dans la dépression. Une possible explication est la présence importante d'acides gras de type « trans » dans ce type d'alimentation. Ces acides gras peuvent avoir des effets négatifs sur différents systèmes biologiques, sur le risque de maladie cardiovasculaire, mais aussi de dépression. Une hypothèse indique que les acides gras « trans » rigidifient la membrane des neurones et perturbent les communications entre les cellules et donc le fonctionnement du cerveau. Ils pourraient augmenter la production de cytokines inflammatoires, qui diminuent la synthèse des neurotransmetteurs et de neurotrophines indispensables au bon fonctionnement des neurones.

Pour en découvrir plus dans ce domaine, une étude initiée en 1999 a été menée sur 8964 participants ne présentant aucun diagnostic de dépression au début de l'enquête. Pendant 6 ans, ils ont rempli tous les deux ans un questionnaire sur leur mode de vie et leur consommation alimentaire. Au cours de cette période, 493 participants ont été diagnostiqués dépressifs et l'analyse des résultats montre une

relation positive entre la consommation de fast-food et de pâtisseries industrielles et le trouble dépressif (augmentation de 51% du risque de survenue de dépression) (Almudena Sánchez-Villegas et al. 2012). Mais on pourrait aussi se dire le contraire : peut-être que ce sont les gens qui souffrent de dépression qui consomment davantage de junk food ? En effet une relation entre junk-food et dépression a été rapportée dans plusieurs études. De plus aujourd'hui la présence d'acides gras « trans » est très règlementée, ils sont interdits dans la margarine. Et bien qu'ils ne devraient représenter que moins de 2% dans les autres produits, des taux plus élevés sont observés dans les viennoiseries ou les pop-corns (jusqu'à 50%). Une étude menée en 2014 a montré une augmentation de 30% du risque de dépression entre un régime alimentaire déséquilibré et un régime sain (Lai et al. 2014). José Luis Carrasco, chef de l'Unité des troubles de la personnalité à l'hôpital universitaire San Carlos de Madrid, admet : « Les personnes déprimées ont tendance à manger plus mal et plus vite. Elles n'ont pas des habitudes de vie saines et le stress les empêche de s'asseoir pour manger tranquillement. Comme dans cette étude les gens n'étaient pas déprimés à la base, il faut envisager deux explications au lien entre fast-food et dépression : une explication biologique, et une autre liée au tempérament. » Mais l'étude en question commençait avec des personnes non dépressives avant l'étude donc l'argument est à nuancer.

La malbouffe serait associée à la détresse psychiatrique chez les jeunes, selon une nouvelle étude (Zahedi et al. 2014). Une étude menée sur 10 645 enfants âgés de 12 à 16 ans dans 30 écoles d'une ville britannique montre que de mauvaises habitudes alimentaires, en particulier la consommation quotidienne de "junk food", sont associées à une moins bonne santé mentale mais également physique (Zahra, Ford, et Jodrell 2014). Une consommation élevée de boissons sucrées a également été associée à des problèmes de santé mentale chez les adolescents (Lien et al. 2006).

## 1.6 Prise en charge de la dépression

### 1.6.1 Prise en charge pluridisciplinaire

La prise en charge de la dépression est aujourd'hui pluridisciplinaire (figure 6). Les antidépresseurs, la psychothérapie, la phytothérapie et une alimentation saine et équilibrée ont scientifiquement prouvé leur efficacité. Pour une prise en charge optimale, une association de ces axes thérapeutiques est recommandée. Dans cette partie nous nous intéresserons plus spécifiquement à l'axe pharmacologique en rappelant les différentes classes d'antidépresseurs et dans une deuxième partie nous présenterons le rôle des biofacteurs qui peuvent être impliqués dans la synthèse des neuromédiateurs déficitaires dans la dépression. La phytothérapie sera traitée brièvement dans une dernière partie.

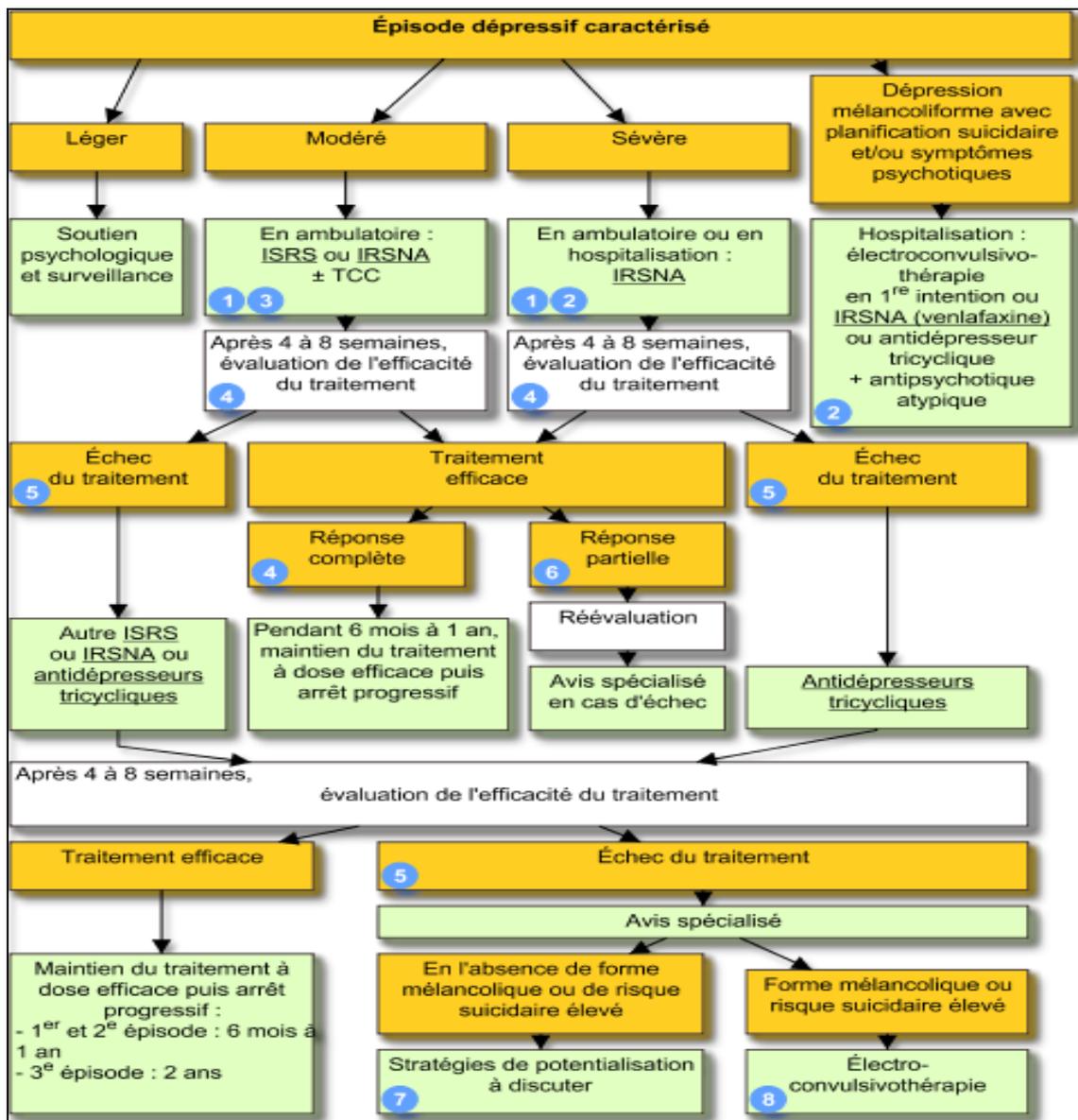


Figure 6: Recommandations de la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés.

### 1.7 Les différentes classes d'antidépresseurs

Les psychotropes (naturels ou non) modifient l'équilibre chimique cérébral. Ils ont un mode d'action principalement au niveau des synapses des neurones. Les antidépresseurs, qui appartiennent à cette classe sont utilisés pour traiter la dépression afin de réduire les symptômes et leurs conséquences dans la vie

quotidienne. Etant donné que la dépression entraîne une modification de la concentration des monoamines dans la fente synaptique (ce qui entraîne irritabilité, tristesse, angoisse...), les antidépresseurs provoquent une augmentation de la disponibilité des monoamines dans la fente synaptique. Il y'a principalement trois monoamines retrouvées : La sérotonine (ou 5 Hydroxy-tryptophane ou 5-HT), La noradrénaline (ou NA) et la dopamine (ou DA). Comme évoqué plus haut, les antidépresseurs vont soit inhiber la recapture des neurotransmetteurs, soit inhiber les enzymes de dégradation et/ou supprimer le tonus inhibiteur exercé sur l'activité des neurones monoaminergiques et donc la libération de ces neurotransmetteurs (figure 7).

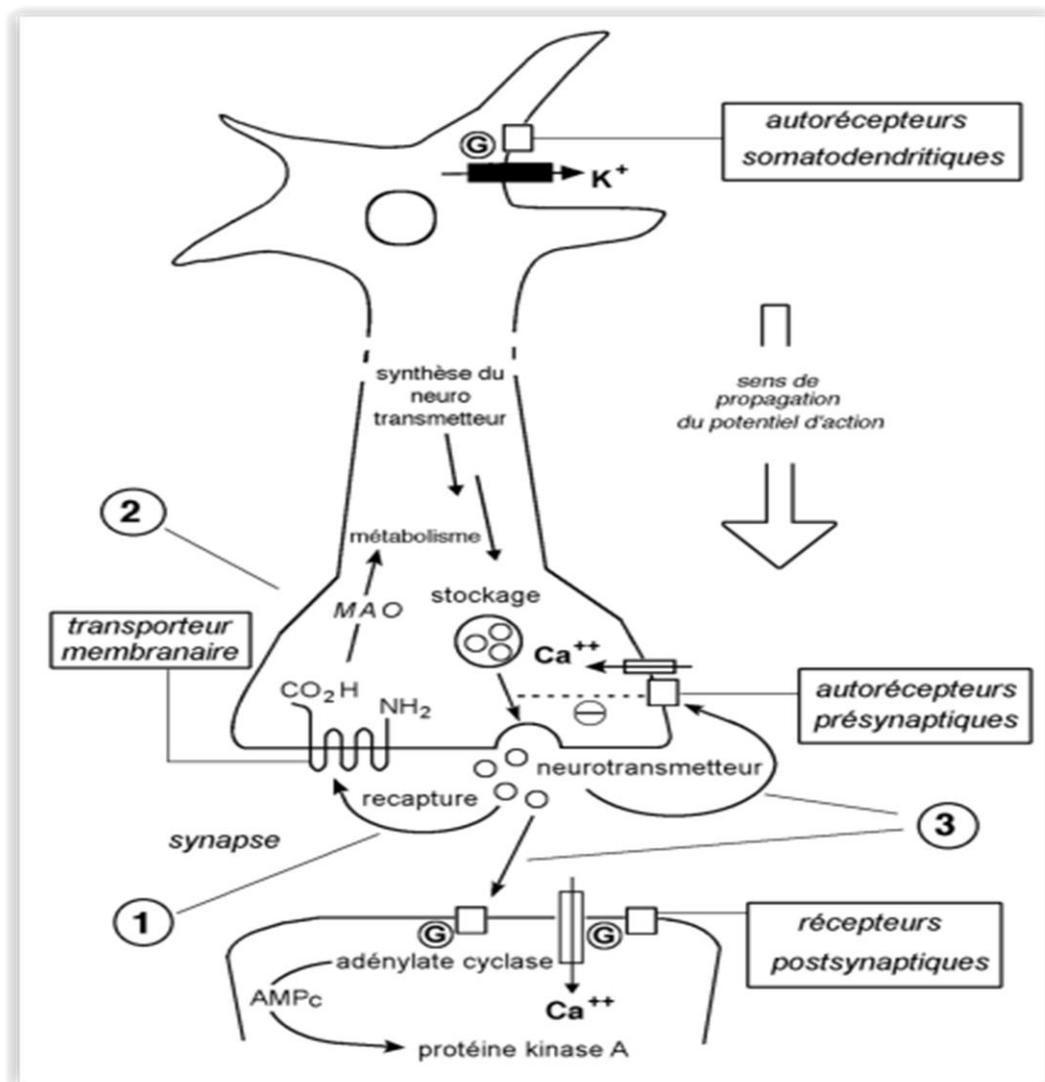


Figure 7: Mécanismes d'action des antidépresseurs sur la neurotransmission synaptique (D'après Artigas et al, 2002)

Ils sont classés selon leur mode d'action. Ils ciblent majoritairement la sérotonine, la noradrénaline ou la dopamine et stimulent la neurotransmission monoaminergique par différents mécanismes.

#### 1.7.1 Les inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO)

Les monoamines oxydases sont des enzymes qui permettent la dégradation des monoamines excédentaires au niveau de la fente synaptique. L'inhibition engendre une augmentation rapide des quantités de monoamines dans la cellule, et donc libérées dans la fente synaptique. Ceci va amplifier l'action des neurotransmetteurs sur les récepteurs post-synaptiques.

Il y'a 2 classes d'IMAO :

- Les IMAO non sélectifs et irréversibles : Durée d'action très longue (jusqu'à 15 jours après l'arrêt du traitement). Ils vont donc inhiber la MAO-A (ce qui va augmenter la concentration de 5-HT et de NA) et la MAO-B (ce qui va augmenter la concentration de DA)  
*Exemple* : Iproniazide
- Les IMAO-A : Réversibles et sélectifs de la MAO-A uniquement.  
*Exemple* : Moclobémide
- Les IMAO-B : Réversibles et sélectifs de la MAO-B uniquement. Cela concerne les médicaments antiparkinsoniens.

#### 1.7.2 Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques (ou ATC)

Mécanisme d'action : Inhibition non sélective de la recapture de la sérotonine, de la NA et dans une moindre mesure de la DA. On a donc une augmentation des concentrations des monoamines dans la fente synaptique.

*Exemple* : Amitriptyline, Maprotiline, Clomipramine, Imipramine

### 1.7.3 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ou ISRS)

Mécanisme d'action : Inhibition sélective de la recapture de la sérotonine et donc augmentation de la concentration de celle-ci dans la fente synaptique.

Exemple : Fluoxetine, Citalopram, Escitalopram, Sertraline, Paroxetine, Fluvoxamine

### 1.7.4 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ou ISRNA)

Mécanisme d'action : Inhibition sélective de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. On a donc une augmentation de celles-ci dans la fente synaptique.

Exemple : Venlafaxine, Duloxetine, Milnacipran

### 1.7.5 Les autres antidépresseurs

La Miansérine : Antagoniste des récepteurs 5HT<sub>1</sub>, 5HT<sub>2</sub> et alpha. Effet sédatif et anxiolytique.

L'agomélatine : Agoniste mélatoninergique et augmente la libération de NA et de DA.

La Mirtazapine : Antagoniste alpha 2 présynaptique. Augmente la transmission de NA et 5HT via les récepteurs 5HT<sub>1</sub>. Antagoniste des récepteurs 5HT<sub>2</sub> et 5HT<sub>3</sub>.

Tous ces traitements sont efficaces mais ont souvent des effets indésirables parfois graves et handicapants pour le patient. On peut donc se demander comment des thérapies alternatives, ou à utiliser en adjuvant des traitements conventionnels peuvent avoir leur place. La micronutrition est un domaine à explorer. Dans cette deuxième partie on va donc s'intéresser à différents micronutriments qui peuvent être efficaces pour traiter les troubles émotionnels.

Avant de s'intéresser aux différents micronutriments ayant un effet potentiellement positif sur la dépression, il faut rappeler ce qu'est une allégation de santé et une allégation nutritionnelle. Selon l'EFSA (Autorité européenne de la sécurité des aliments), « Par allégation de santé, on entend toute mention utilisée sur les étiquettes, lors de campagnes de marketing ou de publicité, selon laquelle la consommation d'un aliment donné ou d'un de ses ingrédients – tels que, par exemple, vitamines et minéraux, fibres et bactéries « probiotiques » – peut avoir des bienfaits pour la santé. Il existe différents types d'allégations de santé. Par exemple, les affirmations selon lesquelles un aliment peut contribuer à renforcer les défenses naturelles de l'organisme ou améliorer les facultés d'apprentissage sont appelées des allégations fonctionnelles génériques. On trouve également des allégations portant sur la réduction du risque de maladies ou sur la présence de substances susceptibles d'améliorer ou de modifier les fonctions normales de l'organisme, par exemple: «les phytostérols contribuent à la baisse des taux de cholestérol, un facteur de risque dans le développement des maladies coronariennes» ou «le calcium peut contribuer à améliorer la densité osseuse ». Toujours selon l'EFSA, « Les allégations nutritionnelles affirment ou suggèrent qu'un aliment possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques spécifiques. Il s'agit par exemple des mentions «faible teneur en graisse», «source d'acides gras oméga-3» ou «riche en fibres ». En liaison avec l'objectif de ce manuscrit concernant les nutriments ayant un effet potentiel sur la dépression, nous présenterons le tableau récapitulatif des micronutriments reconnu par l'EFSA pour contribuer à des fonctions psychologiques "normales" (Annexe 6).

## **2. Rôle des micronutriments sur la dépression**

### **2.1 Les Acides Gras poly-insaturés Oméga-3**

Les acides gras poly-insaturés possèdent au moins deux doubles liaisons à l'origine de leur flexibilité. Ils sont liquides même à basse température. On les retrouve dans certaines huiles végétales et dans certains poissons. La position et le nombre de

doubles liaisons sur la chaîne carbonée permettent d'identifier la famille d'acides gras polyinsaturés. Il existe deux grandes familles d'acides gras appelés omega-3 et omega-6 dont les précurseurs respectifs sont l'acide alpha linoléique C18 :3 et l'acide linoléique C18 :2 (n-6) tous deux d'origines végétale. Ils sont dits indispensables car ne peuvent être synthétisés par l'organisme et doivent donc être apportés par l'alimentation

- Les précurseurs de l'acide linoléique C18 :2 (n-6) et de l'acide alpha-linolénique C18 :3 (n-3) sont d'origines végétales, et leurs dérivés synthétisables par les mammifères sont retrouvés dans les graisses animales ou dans les graisses de la faune aquatique.

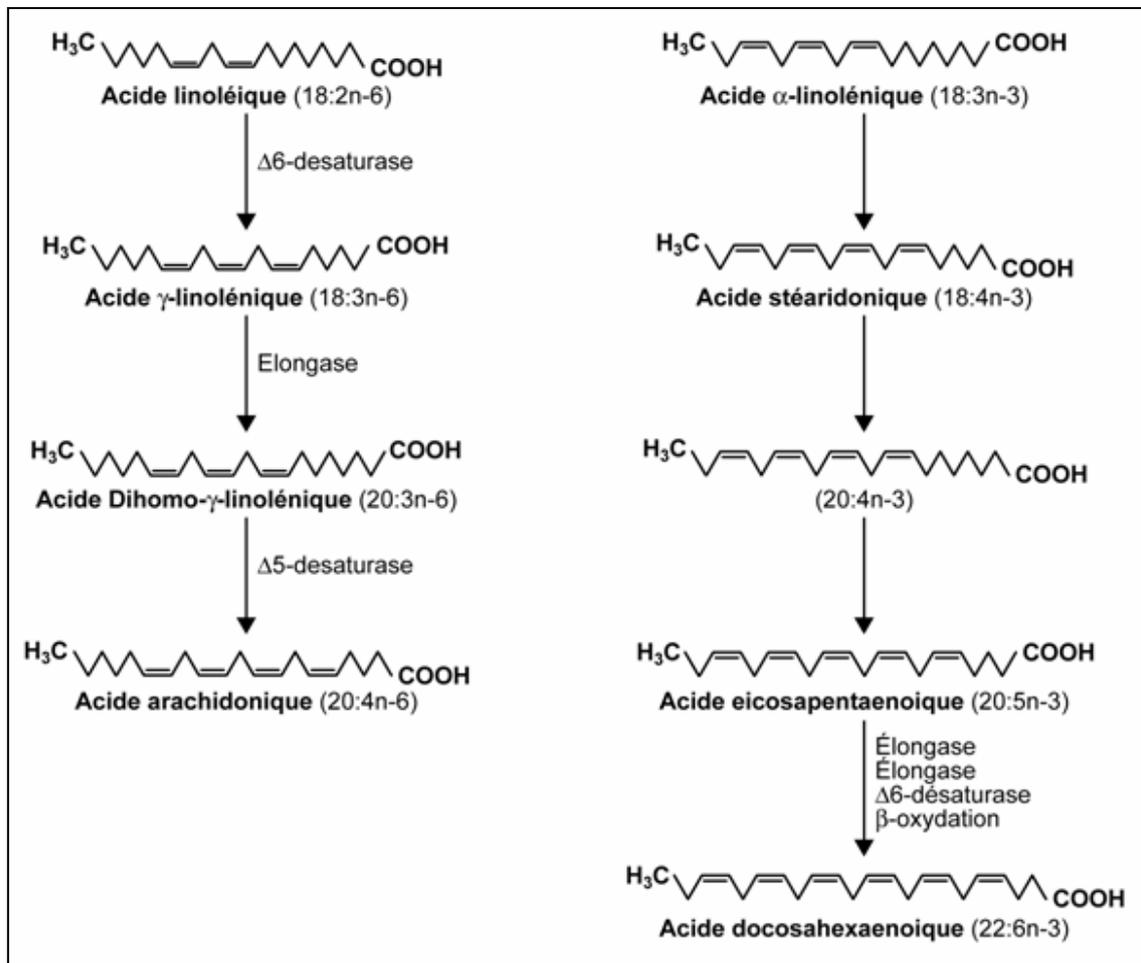


Figure 8: Synthèse de l'EPA et du DHA

Après absorption, les AGPI vont être désaturés par des désaturases (enzymes qui désaturent donc ajoutent des doubles liaisons) et allongés par des élongases

(augmentent la chaîne carbonée). L'acide linoléique (AL) est le précurseur de l'acide arachidonique (AA) et de l'acide gamma-linolénique (AGL). L'acide alpha-linolénique est le précurseur de l'acide eicosapentaénoïque (EPA ou acide timnodique) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA ou acide cervonique) (figure 8).

### 2.1.1 : Rôles physiologiques des acides gras poly-insaturés essentiels

Les omega-3 et les omega-6 ont des rôles spécifiques, parfois opposés et qui peuvent être exacerbés par un phénomène de compétition. Ils constituent la structure de toutes les membranes cellulaires sous forme d'une double couche lipidique et jouent le rôle de barrière ayant un rôle structurel et fonctionnel (architecture, fluidité des membranes, activité enzymatique, interactions ligand-récepteur...).

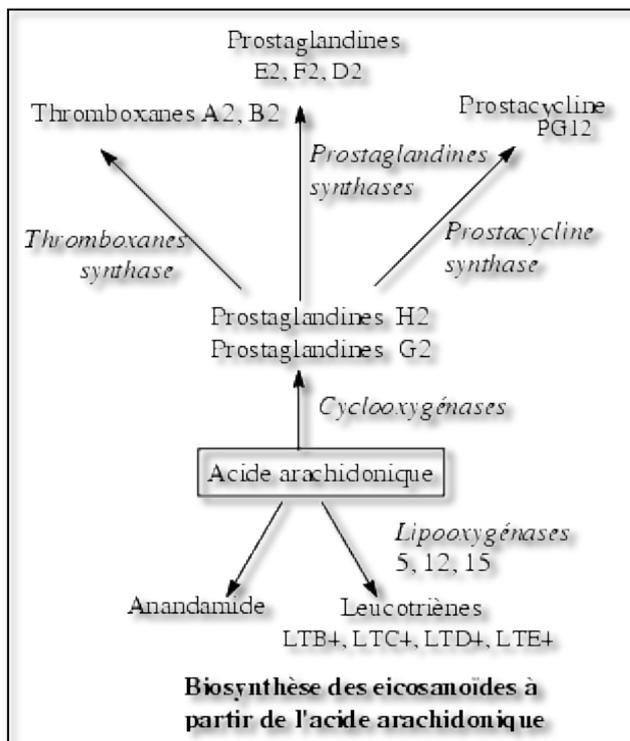


Figure 9: Biosynthèse des eicosanoïdes à partir de l'acide arachidonique

Ils ont un rôle d'autocoïdes car précurseurs des chémorécepteurs (comme les prostaglandines ou les leucotriènes) ayant un rôle essentiel dans l'inflammation, l'agrégation plaquettaire (figure 9). Ils ont aussi un rôle de messager intra et

extracellulaire pour faciliter la transmission de l'influx nerveux. Ils participent également à la régulation de nombreux gènes par l'intermédiaire de facteurs de transcription comme les PPAR-alpha qui modulent, en les stimulant, l'expression de gènes impliqués dans la bêta-oxydation ou le métabolisme lipidique. Enfin ils fournissent aussi de l'énergie à l'organisme par diverses réactions chimiques.

Risques pathologiques : Plus qu'un excès d'oméga-6 c'est un déséquilibre du rapport idéal (oméga-6/oméga-3) estimé à 4 qui est lié à un risque de pathologie plus élevé : Résistance à l'insuline, diabète de type 2, maladies cardiovasculaire, maladies auto-immunes, maladies inflammatoires, maladies du système nerveux central et de la rétine. Les maladies concernées par un déséquilibre de la balance  $\omega_6/\omega_3$  sont une altération de l'homéostasie glucidique. Un excès d'  $\omega_6$  est ainsi associé à l'insuffisance rénale (IR), avec pour corollaire une augmentation du risque de syndrome métabolique et de diabète de type 2 (DT2), mais aussi d'autres maladies qui connaissent une progression inquiétante depuis la fin de la dernière guerre mondiale. (Annexe 7)

### 2.1.2 : Rôle des oméga-3 dans la dépression

Une alimentation déséquilibrée en oméga3, avec un rapport oméga-6/oméga-3 supérieur à 4 ( $\omega_6/\omega_3=4$ ) réduit les fonctions synaptiques et comportementales du récepteur cannabinoïde CB1R (Lafourcade et al. 2011), et est associée avec un comportement émotionnel affaibli.

#### Consommation de poisson et taux de dépression

Une des premières études publiée dans The Lancet (Hibbeln 1998) constatait que la consommation de poisson dans une population donnée, et le taux de dépression étaient corrélés. Cela signifie que la consommation de poisson pourrait expliquer 70 % de la variabilité dans les taux de dépression entre les différents pays du globe (Weissman et al. 1996). D'autres hypothèses ne peuvent être exclues comme, par exemple, le fait que les Japonais ont peut-être moins tendance à parler de leurs symptômes de dépression. Mais, dans ce type d'études, les questions ne sont pas très subjectives. Les questions posées sont sur l'état physique, l'appétit, le sommeil,

l'énergie. On ne demande pas s'ils sont tristes ou s'ils ont une perte d'estime de soi. Il existe aussi des études à l'intérieur même des populations. Au sein de la population finlandaise, plus les habitants ont une consommation élevée de poissons, moins ils ont de dépression. Dans les villes côtières, les taux de dépression sont bien inférieurs à ceux des villes du centre du pays où la consommation de poisson est beaucoup plus faible. On trouve le même type de relations chez les japonais. Il ne s'agit donc pas simplement d'un artefact lié à un biais de réponse dans les enquêtes épidémiologiques (Tanskanen et al. 2001).

Chez des patients déprimés, les taux circulants d'oméga-3 dans les plaquettes et les érythrocytes, sont inférieurs aux témoins (Adams et al. 1996). De plus, le ratio  $\omega 6/\omega 3$  serait également impliqué dans la sévérité des symptômes dépressifs. Plus celui-ci serait élevé et plus les symptômes de dépression seraient présents. Afin de diminuer ce ratio, il est recommandé d'augmenter son apport en acides gras oméga-3 et diminuer celui en oméga-6. Dans cette étude de 20 patients modérément à sévèrement déprimés, diagnostiqués en utilisant les critères diagnostiques de recherche actuels et excluant le trouble affectif bipolaire et la dépression réactive, on étudie les relations entre la sévérité de la dépression et les niveaux et ratios d'AGPI à longue chaîne n-3 et n-6 dans le plasma et dans les érythrocytes. La sévérité de la dépression a été mesurée à l'aide de l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HRS) de 21 items, et d'une échelle d'évaluation linéaire de la sévérité des symptômes (LRS). Il y avait une corrélation significative entre le rapport de l'acide érythrocytaire arachidonique (AA) à l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et la sévérité de la dépression comme évalué par le HRS ( $P < 0,05$ ) et le LRS ( $P < 0,01$ ). Il y avait aussi une corrélation négative significative entre l'EPA érythrocytaire et le LRS ( $P < 0,05$ ). De plus, dans le groupe de patients souffrant de dépression, la sévérité des symptômes dépressifs est inversement proportionnelle au taux d'oméga-3 dans les érythrocytes. Plus un patient dépressif a un statut déficient en oméga-3, plus ses symptômes dépressifs sont sévères.

Il existe une hypothèse selon laquelle le manque d'oméga-3 est d'importance étiologique dans la dépression. L'acide docosahexaénoïque (DHA), un membre de la famille des oméga-3, est un composant essentiel des membranes cellulaires synaptiques. Le but de cette étude (Edwards et al. 1998) était de mesurer les oméga-3 membranaires des globules rouges dans un groupe de patients déprimés

par rapport à un groupe témoin sain bien apparié. Les taux d'oméga-3 dans les érythrocytes et l'apport alimentaire en AGPI ont été mesurés chez 10 patients déprimés et 14 sujets contrôles sains appariés. Il y avait une déplétion significative d'oméga-3 érythrocytaires chez les sujets déprimés qui n'était pas due à l'apport calorique réduit. La sévérité de la dépression était corrélée négativement avec les taux d'oméga-3 érythrocytaires. Une diminution des oméga-3 érythrocytaires est associée à la sévérité de la dépression. Bien que le nombre de patients était faible, les résultats étaient hautement significatifs. Les résultats soulèvent la possibilité que les symptômes dépressifs puissent être atténués par une supplémentation en AGPI n-3. Étant donné les effets possibles des oméga-3 sur les systèmes de second messenger (Protéine kinase C) (Seung Kim et al. 2001) un effet similaire au lithium serait une piste intéressante à explorer. Cette étude portait uniquement sur le trouble dépressif unipolaire et il serait intéressant d'en réaliser une sur un plus grand échantillon, dans un modèle de monothérapie, et avec un large éventail de sous-types de dépression. Dans une des études (Stoll et al. 1999) randomisée en double aveugle contre placebo, des patients bipolaires recevaient, en plus de leur traitement habituel, soit une supplémentation en oméga-3, soit de l'huile d'olive pour le groupe témoin afin d'évaluer si les  $\omega$ 3 avaient des propriétés stabilisantes de l'humeur. L'étude a duré 4 mois. Les sujets participants étaient des hommes et des femmes âgés de 18 à 65 ans répondant aux critères du DSM-IV pour le trouble bipolaire. Ils devaient avoir eu au moins 1 épisode maniaque ou hypomaniaque au cours de la dernière année. Les sujets ont reçu 6,2 grammes d'EPA et 3,4 grammes de DHA par jour, des doses similaires avaient déjà été administrées de manière sûre et efficace dans d'autres états pathologiques. Les acides gras utilisés comme traitement d'appoint dans le trouble bipolaire ont entraîné une réduction significative des symptômes et de meilleurs résultats par rapport au placebo dans cette étude pilote. L'amélioration était significativement plus grande dans le groupe des acides gras  $\omega$ 3 que dans le groupe témoin « huile d'olive ». La différence entre les taux de rechute et la réponse semble être cliniquement significative ( $p < 0,05$ ). Dans une autre étude parallèle en placebo et double aveugle (Nemets, Stahl, et Belmaker 2002), vingt patients âgés de 18 à 75 ans présentant un trouble dépressif majeur diagnostiqué selon le DSM-IV ont été inclus dans l'étude. Ces patients n'avaient pas d'antécédents d'alcoolisme ou d'addiction à la drogue, ainsi qu'aucune autre maladie psychiatrique. Tous les patients ont participé à au moins deux entretiens

cliniques avec au moins deux psychiatres spécialisés séparés d'au moins une semaine avant le diagnostic consensuel. Après randomisation, les patients ont reçu une supplémentation en EPA (dérivé d'huile de poisson pure à 96%) ou un placebo selon un code préétabli. Les autres acides gras constituant les 4% restants étaient ceux généralement présents dans l'huile de poisson. L'huile de poisson a été stabilisée avec 0,2% de vitamine E et fournie dans des capsules de gélatine molle de 500 mg. La pratique clinique a toutefois conduit à inclure uniquement des patients ayant présenté des épisodes dépressifs et étant sous traitement antidépresseur, à l'exception d'un patient qui ne recevait pas de traitement antidépresseur de maintenance mais qui présentait un trouble dépressif sévère de 4 mois qui était résistant à deux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. À l'exception de ce patient, tous les patients recevaient leur traitement antidépresseur actuel depuis au moins 3 mois. Durant 4 semaines, en double aveugle, ces patients ont reçu une capsule d'EPA ou un placebo associé à leur traitement antidépresseur en cours et à la même posologie qu'au moment de leur inclusion. Les scores de base des patients sur l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton à 24 items étaient de 18 ou plus. L'EPA ou le placebo correspondant a été administré en doses de 1 g deux fois par jour pour un total de 2 g / jour. Les cotes de dépression de Hamilton ont été établies au départ et toutes les semaines par la suite par un psychiatre expérimenté non informé du traitement. L'effet de l'EPA était significativement différent du placebo à la semaine 2, semaine 3 et semaine 4 ( $p < 0,001$ ). La réduction moyenne du score de l'échelle de dépression de Hamilton chez les patients recevant l'EPA était de 12,4 points, contre 1,6 chez les patients recevant le placebo. Cette réduction était cliniquement significative: six des dix patients recevant l'EPA mais seulement un des dix patients recevant le placebo a obtenu une réduction de 50% du score de dépression de Hamilton. Aucun effet secondaire cliniquement pertinent n'a été signalé. La présente étude est l'un des premiers essais thérapeutiques des oméga-3 dans le trouble dépressif unipolaire. Cette étude a utilisé l'EPA, et d'autres études sont nécessaires pour comparer l'efficacité des différents acides gras dans le traitement du trouble dépressif. L'effet de l'EPA était significatif à partir de la semaine 2 du traitement, similaire à l'évolution temporelle de l'efficacité des antidépresseurs. L'analyse des items a montré que l'EPA avait un effet sur les principaux symptômes dépressifs tels que l'humeur dépressive, les sentiments de culpabilité, l'inutilité et

l'insomnie. Le très faible taux d'amélioration dans le groupe placebo est remarquable et implique un certain degré de résistance à la thérapie antidépresseur standard. Il n'est donc pas possible de distinguer si l'EPA augmente l'action antidépressive à la manière du lithium ou possède ses propres propriétés antidépressives. Une autre étude (Peet et Horrobin 2002) a été menée sur 70 patients souffrant de dépression malgré un traitement antidépresseur standard. Les patients étaient répartis soit dans le groupe placebo, soit recevaient une dose d'EPA de 1, 2 ou 4 grammes par jour pendant 12 semaines en plus du traitement de fond inchangé. Les échelles de dépression de Hamilton, Montgomery et Beck ont permis de voir, après quatre et huit semaines, une différence significative entre l'administration d'un supplément alimentaire dosé à 1 gramme en EPA et le placebo. Le groupe à 2 grammes a montré peu d'efficacité, tandis que le groupe à 4 grammes a montré des tendances non significatives à l'amélioration.

L'EPA, plutôt que le DHA, serait le plus efficace dans le traitement de la dépression (Martins 2009). Une étude effectuée en 2013 (Mozaffari-Khosravi et al. 2013) chez 81 patients dépressifs complémentés pendant 12 semaines avec 1 gramme d'EPA ou 1 gramme de DHA ou 1 gramme d'huile de noix (placebo) a montré une amélioration significative du score HAD chez les patients complémentés avec l'EPA en comparaison au groupe DHA ( $p < 0,001$ ) et au groupe placebo ( $p = 0,002$ ). Une autre étude, qui s'est intéressée à l'administration de DHA seul, ne constate pas de différence statistiquement significative au bout de six semaines dans la dépression (Marangell et al. 2003). Il semble donc qu'il faille effectivement donner des suppléments alimentaires à base, en particulier, d'EPA avec un faible taux de DHA plutôt que du DHA pur qui ne semble pas être efficace. Cet élément est d'importance car la plupart des suppléments alimentaires à base d'acides gras de poisson que l'on trouve dans le commerce sont à peu près équilibrés 1 à 1 ou 1,5 à 1 en EPA et DHA alors qu'il semble que les plus efficaces devraient avoir une concentration d'EPA sept fois supérieure à celle de DHA.

En 2014, une méta-analyse (Grosso et al. 2014) a été réalisée sur des essais contrôlés randomisés (ECR) pour mesurer l'efficacité du traitement par oméga-3 des troubles dépressifs, en tenant compte des différences cliniques entre les patients inclus dans les études, du type d'oméga-3 utilisé (EPA ou DHA), en traitement mono- ou adjuvant. Des analyses de méta-régression ont évalué les

effets de la taille de l'étude, de la sévérité de la dépression de base, de la durée de l'essai, de la dose d'oméga-3 et de l'âge des patients. L'utilisation de l'EPA principalement dans la préparation, plutôt que dans le DHA, a influencé l'efficacité clinique finale. L'efficacité clinique a été observée comme adjuvant plutôt qu'en monothérapie. Deux méta-analyses menées en 2012 ([Hoffmire et al. 2012](#)), ([Bloch et Hannestad 2012](#)) montrent, elles, un léger effet bénéfique de la supplémentation en oméga-3 dans le traitement du TDM. Selon les auteurs de l'étude, la présence de nombreux biais pourrait gonfler l'estimation de l'effet bénéfique comme l'arrière-goût de poisson, les effectifs réduits des études, la prise en compte d'autres pathologies que le TDM, et auraient tendance à surestimer l'effet de la supplémentation. Les essais de moindre qualité ayant tendance à montrer une meilleure efficacité de la supplémentation. Une méta-analyse ([Mocking et al. 2016](#)) a suggéré un effet global bénéfique de la supplémentation en acides gras polyinsaturés oméga-3 chez les patients atteints de TDM, en particulier pour des doses plus élevées d'EPA (1,5g d'EPA par jour) et chez les participants prenant des antidépresseurs. Les futurs essais devraient établir si les interactions possibles entre l'EPA et les antidépresseurs pourraient fournir des cibles pour améliorer la réponse au traitement antidépresseur. Les effets secondaires biochimiques potentiels à long terme d'une supplémentation en EPA à dosage élevé doivent être surveillés attentivement.

Les sources alimentaires et leur teneur en omega-3 ([Annexe 8](#)).

Récapitulatif de l'ensemble des études ([Annexe 9](#)).

## 2.2 Le tryptophane

Le tryptophane est un acide aminé essentiel (c'est-à-dire non synthétisé par l'organisme donc devant être apporté par l'alimentation). C'est le précurseur métabolique de la sérotonine, de la mélatonine et de la niacine (voir figure 1). Il a été découvert en 1901 par Sir Frederick Gowland, qui a également montré son importance vitale. Le L-tryptophane est utilisé pour soulager la dépression, favoriser l'endormissement et aider à perdre du poids ([49](#)). Interdit en 1990 en Europe, il est de nouveau autorisé depuis 1994. Pendant plus de dix ans, le tryptophane a été

limité à des médicaments de prescription, à des laits en poudre pour bébés et à des produits d'alimentation parentérale (50).

Tryptophane et cerveau : Le cerveau reçoit généralement moins de 1 % du tryptophane ingéré. La sérotonine, contrairement au tryptophane, ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Sa concentration intracellulaire est fonction de la compétition de transport à travers la BHE en présence de 5 autres acides aminés : La tyrosine, la phénylalanine, la valine, la leucine et l'isoleucine. Ainsi, par exemple, un excès ou un défaut de tyrosine inhibera le passage du tryptophane. Une alimentation non carencée en certaines vitamines et oligo-éléments est nécessaire aux bons fonctionnements enzymatiques qui transforment le tryptophane en 5-hydroxy-tryptophane puis en 5-hydroxy-tryptamine (sérotonine). Un repas riche en glucides et faible en protéines augmente le ratio Tryptophane/Acide aminé et favorise le passage du tryptophane à travers la BHE. Le tryptophane y sera transformé en sérotonine, puis en mélatonine, 2 hormones qui contribuent à l'apaisement et à la qualité du sommeil. En pratique, il faut donc prendre le tryptophane en dehors du repas ou à défaut, avec un repas sans protéines. Des chercheurs ont montré que chez des femmes boulimiques, une alimentation dépourvue de tryptophane induit une augmentation significative de la fatigue et une tendance à l'anxiété et à l'indécision (Fernstrom et al. 1979), (Young 1996).

Pathologies et tryptophane : Des pathologies nombreuses et complexes sont liées au tryptophane. Certaines d'entre elles sont des enzymopathies, maladies héréditaires dues à un déficit en certaines enzymes transformant le tryptophane, ce qui provoque l'accumulation de celui-ci et de ses dérivés dans l'organisme. La maladie de Hartnup est une maladie héréditaire liée à une anomalie du transport de certains acides aminés, dont le tryptophane. La maladie dite « des couches bleues » est due à une malabsorption digestive du tryptophane. Une carence en tryptophane est observée en cas de maladie maniacodépressive avec mélancolie, au cours de certaines dépressions, troubles du comportement alimentaire, fatigue chronique (Blankfield 2012). Les déficits en L-Tryptophane sont associés à un risque plus élevé de crises compulsives et prise de poids (figure 10).

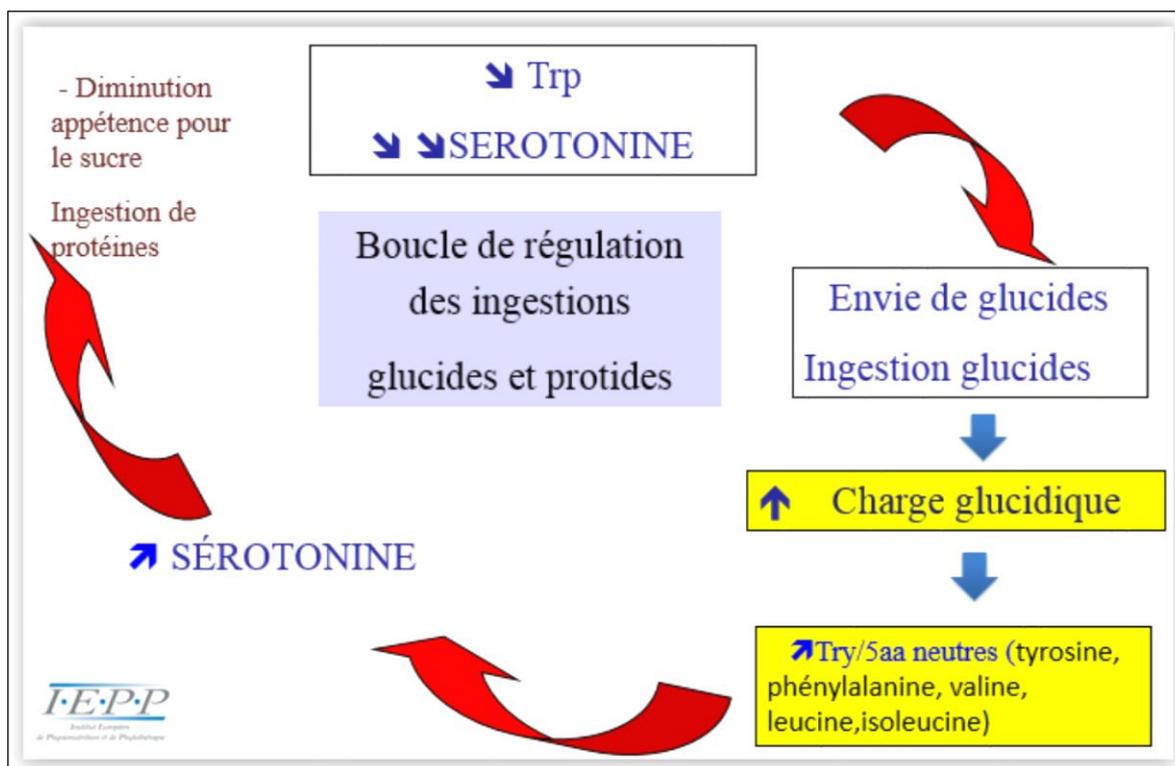


Figure 10: Cycle entre déficit en tryptophane et prise de poids (Schéma de Mme Hiniger-Favier)

Besoins et sources en Tryptophane : Le L-tryptophane est l'acide aminé le moins abondant, une alimentation classique apporte généralement seulement 0,25g à 1,5g quotidien de tryptophane. Au niveau hépatique, nous n'avons qu'une réserve très faible en tryptophane. Cet apport quotidien est souvent à la limite des besoins avec comme conséquence une subcarence fréquente en cet acide aminé essentiel. L'AFSSA estime que les besoins en tryptophane s'élèvent à 4 mg.kg<sup>-1</sup> .j<sup>-1</sup>. (AFSSA, 2008). L'AFSSA considère que des effets indésirables (sommolence, nausées, céphalées) ont été rapportés avec une consommation de tryptophane comprise entre 3 et 6 g.j<sup>-1</sup>, au moins à court terme et sans que l'on puisse en préciser la fréquence. Elle estime donc que la LOAEL (Lowest adverse effect level) du tryptophane est de 3 g.j<sup>-1</sup>. Cet apport doit être réalisé entre six et huit heures avant le coucher pour que la digestion des protéines soit totale, que le tryptophane soit stocké dans le foie et libéré progressivement dans la circulation sanguine. L'apport moyen en tryptophane dans les populations occidentales est de 900 mg.j<sup>-1</sup> chez l'adulte, d'après l'étude NHANES III (FNB/IOM, 2002)

### Le tryptophane dans les aliments :

Les principaux aliments riches en tryptophane sont les aliments protéinés: viande, volaille, poisson, produits laitiers, chocolat, amandes, noix de Cajou, soja, foie, graines de citrouille ou de melon d'eau, amandes, cacahuètes, levure de bière. La viande, le poisson et les œufs contiennent en moyenne 3 fois plus de tryptophane que le lait (pour 100g). Il est donc justifié d'affirmer que le lait a des vertus calmantes grâce à la présence de tryptophane mais ce n'est pas l'aliment le plus riche en tryptophane. Les aliments riches en sérotonine sont nombreux (bananes, noix, tomates...) mais la sérotonine est inutilisable sous cette forme. Une alimentation pauvre ou dépourvue de tryptophane accélère et aggrave les rechutes dépressives et augmente l'agressivité.

Données physico-chimiques : Le tryptophane est facilement pyrolysé à la cuisson, il est transformé en un dérivé inactif par les bactéries intestinales en cas de constipation (Indican), il est très sensible à l'action des espèces radicalaires oxydées en cas de majoration du stress oxydatif, il est facilement détourné vers la voie du cytochrome P450 et il est utile à la synthèse de la vitamine B3 qui intervient elle-même dans le métabolisme de la B6. D'autre part, le tryptophane est utilisé dans l'organisme pour fabriquer différentes protéines. Chez des sujets avec une consommation faible à modérée de vitamine B3, il peut être utilisé par le foie pour en produire (60 mg de tryptophane pour 1 à 2 mg de vitamine B3). Chez des personnes déficientes, même légèrement, en vitamine B6, le tryptophane peut être rapidement dégradé en métabolites légèrement toxiques RLO (radicaux libres oxygénés). Une déficience en vitamine B6 altère le métabolisme du tryptophane et s'accompagne d'une augmentation de l'élimination urinaire d'acide xanthurénique et d'une augmentation de la concentration de 3-hydroxykynurénine dans le cerveau.

Stress et dégradation du tryptophane : L'enzyme responsable est la tryptophane pyrrolase (TP), une enzyme hépatique. Cette enzyme joue un rôle clé dans les voies normales de dégradation du tryptophane hépatique. La TP est activée par au moins deux facteurs. Le premier est l'hormone du stress, le cortisol, produit par les glandes surrénales. Il est libéré en réponse à un stress chronique incessant que l'on ne peut ni fuir ni combattre. Le cortisol est fréquemment élevé dans des cas de dépression, insomnie et obésité, pour lesquels le tryptophane et la sérotonine peuvent se révéler

utiles. Ainsi, prendre du tryptophane dans des conditions de cortisol élevé par le stress ne pourrait fournir que peu de sérotonine supplémentaire dans le cerveau en raison de l'activation de la TP par le cortisol. Le second est l'augmentation de la consommation de tryptophane. La TP utilise la voie de la kynurénine, la principale voie de dégradation du tryptophane. Une consommation significativement plus importante de tryptophane élève donc automatiquement l'activité de la TP. À nouveau, l'activité hépatique de la TP étant augmentée, un apport en tryptophane supplémentaire ne se traduira pas forcément par une augmentation de la sérotonine cérébrale. La plus faible dose de tryptophane qui soulage efficacement les symptômes de déficience de sérotonine est aussi la plus efficace. Des études cliniques montrent qu'un supplément de 1 à 3g de tryptophane, pris au coucher de façon régulière, est fréquemment suffisant à soulager les problèmes de déficience de sérotonine (sommeil, fatigue, humeur...) (Moskowitz et al. 2003), (Robinson et Sahakian 2009). Suivre une alimentation riche en protéines pour avoir davantage de tryptophane augmente aussi la consommation des cinq acides aminés qui entrent en compétition avec lui pour traverser la barrière hémato-encéphalique. De fait, le seul moyen d'augmenter l'apport en tryptophane au cerveau est de suivre une alimentation riche en hydrates de carbone. L'insuline, en plus de son rôle sur la glycémie peut également faciliter l'entrée du tryptophane en compétition avec les cinq autres acides aminés. Cette stratégie est pratiquée par de nombreuses personnes qui consomment de grandes quantités d'hydrates de carbone, comme du pain, des gâteaux, des chips, des pizzas, des crèmes glacées, particulièrement lorsqu'elles se sentent déprimées, anxieuses ou stressées. L'augmentation de sérotonine cérébrale produite diminue l'excitation et l'anxiété, favorisant (de façon temporaire) une sensation de bien-être et de sécurité. Cependant, cette stratégie a un prix. Cette même insuline qui augmente la sérotonine cérébrale accroît également la conversion des graisses, des hydrates de carbone et des acides aminés en graisses corporelles. On retrouve ici le lien entre la dépendance aux hydrates de carbone, l'obésité et la sérotonine. Prendre un supplément de tryptophane est le moyen le plus naturel de vaincre les problèmes de production de sérotonine cérébrale. À la différence d'une alimentation riche en protéines, la prise d'une supplémentation en tryptophane n'augmentera pas les niveaux sanguins des cinq acides aminés concurrents.

Dans des conditions normales, l'enzyme cérébrale tryptophane hydroxylase (TH) n'est saturée qu'à 50 %. Ainsi, une augmentation de tryptophane aura tendance à augmenter automatiquement la quantité de sérotonine cérébrale. La TH convertit le tryptophane en 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Une enzyme dépendante de la vitamine B6 convertit ensuite le 5-HTP en sérotonine. Chez des femmes boulimiques, une alimentation dépourvue de tryptophane induit une augmentation significative de la fatigue et une tendance à l'anxiété et à l'indécision (Kaye et al. 2000) ainsi qu'une augmentation de la consommation de calories et une humeur irritable. Ces résultats suggèrent que les femmes avec une boulimie nerveuse ont une réponse pathologique ou exagérée aux altérations transitoires de l'activité de la sérotonine (Weltzin et al. 1994).

Etude sur le lait (Gilbert et al. 2011) : Etude menée chez des femmes obèses soumises à un régime avec une réduction de 600 calories par jour, pendant six mois. Il leur a été demandé d'accroître de deux tasses leur consommation quotidienne de lait, soit un apport supplémentaire de 1000 mg/j de calcium, alors que les sujets du groupe placebo devaient consommer une boisson de riz équivalente sur le plan calorique, mais dépourvue de calcium. Au final, la consommation de calcium était deux fois plus élevée (1523 mg/j) dans le groupe lait que dans le groupe placebo (733 mg/j).

Au terme du régime, les participantes du groupe lait avaient perdu 8 kg contre 5,8 kg dans le groupe placebo. Les chercheurs soulignent que les femmes du premier groupe ont davantage réduit leur consommation de lipides (- 11 %) que celles du groupe placebo (- 7 %), sans que la consigne leur en ait été donnée. La perte de poids a induit une augmentation du désir de manger et de la faim chez toutes les participantes, mais cette hausse était moins prononcée dans le groupe lait alors que, en théorie, cette hausse du désir de manger aurait dû être plus élevée chez ces femmes étant donné qu'elles avaient perdu plus de poids. La consommation de lait induit une satiété qui atténue la sensation de faim chez les personnes au régime. L'action calmante du lait a été attribuée à la présence de tryptophane. En 2013 (Bravo et al. 2013), étude sur les bénéfices de l'apport en céréales enrichies en tryptophane chez des sujets âgés entre 55 et 75 ans. La consommation de céréales contenant la plus forte dose de tryptophane a augmenté l'efficacité du sommeil, le

temps de sommeil réel, et a diminué le temps d'endormissement et la fragmentation du sommeil (Annexe 10).

#### Etude sur la diète protéinée :

Méthodologie : 110 patients ont été inclus en Espagne et en France dans cet essai randomisé en double aveugle. Le traitement (association de la diète protéinée à des neuromédiateurs vs diète protéinée standard) a duré 3 mois et a été suivi d'une période de 3 mois pour évaluer la pérennité des résultats.

Résultats : Perte de poids est significativement supérieure dans le groupe avec neuromédiateurs : + 20% chez les patients en surpoids et + 30% chez les obèses sur une période de trois mois. Amélioration de la qualité de vie (troubles de l'humeur) et du comportement alimentaire (effet encore plus significatif chez les sujets obèses). Cette étude permet une prise en charge globale du patient prenant en compte tous les aspects physiopathologiques du surpoids et de l'obésité (métabolique, neuro-chimique, neuro-psychologique, chronobiologique).

#### Indications du Tryptophane :

-Soulage les symptômes de déficience en sérotonine et augmente la sensation de bien-être (500mg-1500mg/j)

-Atténue les signes de dépression saisonnière : Une étude montre le bénéfice par rapport à la photothérapie (Ghadirian, Murphy, et Gendron 1998). D'autres études ont montré une efficacité du tryptophane versus placebo sur la dépression saisonnière (Lam et al. 1997), (McGrath, Buckwald, et Resnick 1990).

Une étude randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité du L-5-HTP en tant qu'antidépresseur chez les patients présentant un premier épisode dépressif et comparé son efficacité avec celle de la fluoxétine (Jangid et al. 2013a). 70 patients ont été répartis au hasard en deux groupes, recevant le 5-HTP ou la fluoxétine pendant une période de 8 semaines. Les échelles d'évaluation HAM-D, BDI ont été utilisées pour évaluer la gravité de la dépression au départ, 2 semaines, 4 semaines et 8 semaines. 22 patients (70,33%) du groupe L-5-HTP ont présenté une réponse positive par rapport à 24 patients (80%) du groupe fluoxétine. L'effet antidépresseur du L-5-HTP était aussi fort que celui de la fluoxétine. Une étude (Kious et al. 2017) menée sur quinze femmes qui avaient un traitement adapté par un ISRS ou

IRSNA et qui présentaient un TDM, avec un score de 17 ou plus (sur l'échelle de Hamilton) ont été traitées avec 5 g de monohydrate de créatine par jour et 100 mg de 5-HTP deux fois par jour pendant 8 semaines, avec 4 semaines de suivi post-traitement. Les scores HAM-D moyens ont diminué de 18,9 à 7,5 ( $p < 0,00001$ ), soit une diminution de 60%. Les participants n'ont éprouvé aucun effet indésirable lié au traitement. Cette étude est intéressante mais nécessiterai un échantillon plus grand de patients.

### 2.3 Rôle des vitamines du groupe B

Les vitamines ont elles aussi prouvé leur efficacité dans plusieurs pathologies psychiatriques (M. W. P. Carney 1990) notamment les vitamines B9 et B12 (M. W. Carney et Sheffield 1978). Ici on s'intéressera au rôle des vitamines du groupe B dans la prévention ou le traitement de la dépression. Il existe plusieurs vitamines B regroupées au sein d'une famille :

La vitamine B1 ou thiamine, cofacteur dans la synthèse d'acétylcholine

La vitamine B3 PP, cofacteur dans la synthèse de sérotonine, métabolisme énergétique : catabolisme des glucides et lipides, oxydation des nutriments en énergie, synthèse des hormones sexuelles.

La vitamine B6 ou pyridoxine cofacteur dans la synthèse de dopamine, de noradrénaline, de sérotonine et de GABA

La vitamine B9 ou acide folique cofacteur dans la synthèse de dopamine et noradrénaline

La vitamine B12 ou cyanocobalamine cofacteur dans synthèse de sérotonine, de GABA et de lioptérine.

Aliments riches en vitamines du groupe B (Annexe 11).

### Causes de déficit en B12 dans la population :

Population générale : Déficiences alimentaires des régimes occidentaux : produits raffinés, aliments démodés (foie, cervelle, faible consommation de légumes). Après gastrectomie totale par défaut de fabrication de facteur intrinsèque nécessaire à l'absorption de vitamine B12.

Fumeurs : Cadmium/chélateur de la vitamine B9 et B12.

Jeunes Femmes : Contraception orale.

Personnes âgées : Atrophie gastrique, médicaments antiacides, altérations des récepteurs entérocytaires des vitamines B9 et B12.

En 2005, (Williams et al. 2005) Williams et son équipe ont évalué la supplémentation en vitamine B6 comme traitement de la dépression. Tous les essais contrôlés randomisés, les essais cliniques contrôlés, les études d'intervention, les études de cas-témoins, les examens et les rapports de cas examinant les preuves de la vitamine B6 ont été consultés. Bien qu'un effet significatif du traitement par la vitamine B6 sur les symptômes dépressifs n'était, en général, pas apparent, l'analyse d'articles traitant uniquement de la dépression chez les femmes préménopausées révèle un message cohérent sur la supplémentation en vitamine B6. Une étude plus approfondie de la vitamine B6 en tant que thérapie indépendante et adjuvante pour la dépression liée aux hormones chez les femmes est indiquée.

La Vitamine B9 est un donneur de méthyle (-CH<sub>3</sub>), ce qui va aider aux réactions de méthylation nécessaires à la synthèse de neurotransmetteurs. Elle intervient comme substrat dans la conversion de l'homocystéine en méthionine. Son rôle dans cette réaction chimique contribue à la synthèse de la S-adénosylméthionine, une molécule indispensable à la méthylation de l'ADN. Grâce à cette synthèse, la vitamine B9 permet de moduler l'expression de certains gènes et de prévenir l'accumulation d'homocystéine (Lamers et al. 2004), un acide aminé dont l'accumulation est associée au développement de troubles cardiovasculaires et cognitifs.

La Vitamine B12 est un cofacteur dans la réaction qui transforme l'homocystéine en Méthionine. Or on sait que la méthionine est fondamentale pour le cerveau. La S-

adénylméthionine est un donneur de CH<sub>3</sub> et donc va favoriser les réactions de méthylation. Ces réactions de méthylation vont, entre autres, être nécessaires pour la synthèse de neurotransmetteurs. (voir partie 2.4). De faibles niveaux de folates sont en outre liés à une mauvaise réponse aux antidépresseurs, et le traitement par l'acide folique améliore la réponse aux antidépresseurs. Une étude récente suggère également qu'un statut élevé de vitamine B12 peut être associé à de meilleurs résultats de traitement. Prenant en compte cela, (Coppen et Bolander-Gouaille 2005) préconisent d'essayer des doses orales d'acide folique (800 µg par jour) et de vitamine B12 (1 mg par jour) pour améliorer les résultats du traitement dans la dépression. Une association entre les faibles taux sanguins de folate, les vitamines B6 et B12 et une prévalence plus élevée de symptômes dépressifs a été rapportée dans plusieurs études épidémiologiques (Hvas et al. 2004), (Ramos et al. 2004) (Tolmunen et al. 2004). La présente étude (A. Sánchez-Villegas et al. 2009), visait à évaluer l'association entre l'apport en folates, en vitamines B6 et en vitamine B12 et la prévalence de la dépression dans l'étude de cohorte « SUN ». L'étude comprenait une analyse transversale de 9670 participants. Un questionnaire de fréquence alimentaire semi-quantitatif validé a été utilisé pour déterminer l'apport en vitamines. L'association entre l'apport initial de folate, les vitamines B6 et B12 classées en quintiles et la prévalence de la dépression a été évaluée. Les analyses ont été répétées après stratification (équilibre dans les différents groupes) des habitudes tabagiques, de la consommation d'alcool, de l'activité physique et des traits de personnalité. Un faible apport en folate était associé à la dépression chez les hommes. Un faible apport en vitamine B12 était associé à la dépression chez les femmes. Aucune association significative n'a été trouvée pour l'apport en vitamine B6. Une dernière étude en date est menée en 2016 (Mikkelsen, Stojanovska, et Apostolopoulos 2016). Elle englobe plus largement les vitamines B1, B3, B6, B9 et B12 et montre qu'elles sont essentielles pour la fonction neuronale. Elle montre aussi qu'il existe des carences en vitamines du groupe B au cours de la dépression.

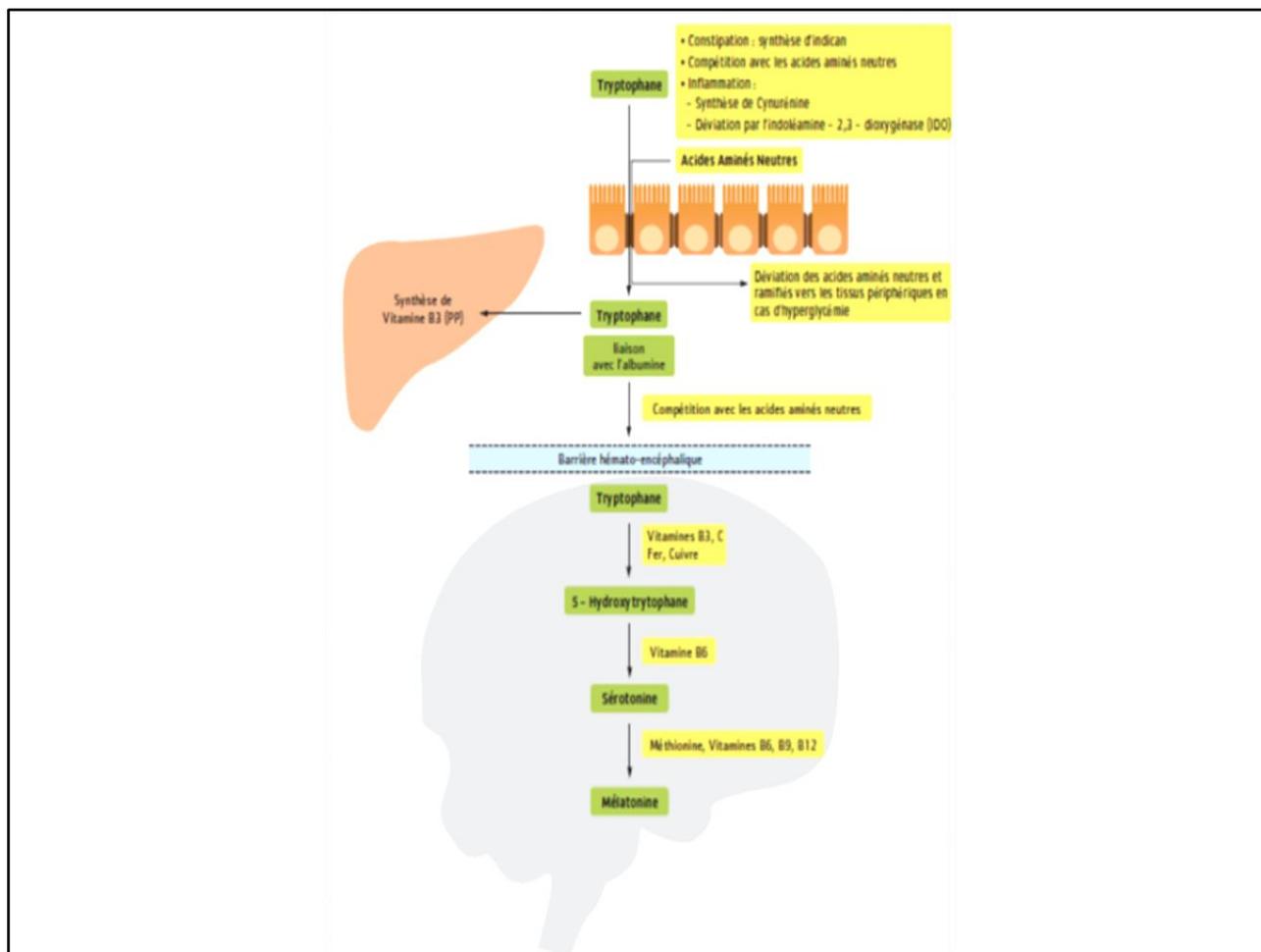


Figure 11: Rôle des vitamines du groupe B dans la synthèse de sérotonine

Le rôle de cofacteur est essentiel dans la synthèse des neuromédiateurs impliqués dans la dépression (figure 11), et si ils viennent à manquer il y'aura donc un ralentissement de ces réactions de synthèse et donc un risque de dépression accru.

#### 2.4 La SAME ou S-Adénosyl-méthionine

L'homocystéine est un acide aminé non protéinogène soufré résultant du catabolisme de la méthionine ou de la cystathionine. Son nom provient de sa structure analogue avec la cystéine, cet autre acide aminé ayant un groupement méthylène –CH<sub>2</sub>– en moins. La cystéine, par contre, rentre dans la fabrication des protéines. L'homocystéine peut être recyclée en méthionine ou convertie en

cystéine grâce à l'aide de vitamines de type B. L'enzyme méthylènetétrahydrofolate réductase permet la destruction de l'homocystéine. Cet enzyme utilise comme cofacteur la vitamine B9 et l'administration de ce dernier permet donc la diminution du taux sanguin d'homocystéine. L'homocystéine est une substance pro-inflammatoire dont le rôle dans l'athérosclérose a été suspecté en 1969 par McCully. L'homocystéine est un acide aminé toxique qui est un sous-produit du processus de méthylation. L'accumulation d'homocystéine est un facteur majeur de risque cardiovasculaire. Or, il a aussi été observé une corrélation entre niveaux élevés d'homocystéine et dépression. La SAME aide à réduire l'homocystéine en activant une enzyme (la cystathionine-beta-synthetase) qui la convertit en Glutathion (qui détoxifie l'organisme). La SAME est l'une des substances naturelles les plus étudiées : elle a fait l'objet de milliers d'études qui indiquent que c'est un supplément efficace dans le traitement de l'ostéoartrite (Rutjes et al. 2009), des pathologies hépatiques (Mato, Martínez-Chantar, et Lu 2013) et de la dépression (Papakostas, Cassiello, et Iovieno 2012). 39 études cliniques ont étudié sa capacité à contrôler la dépression. Ces études ont porté sur près de 1.400 patients, pour la plupart sévèrement dépressifs, et qui, souvent, n'avaient pas obtenu de résultats avec des traitements conventionnels. D'après ces études, la SAME est capable d'accroître simultanément les concentrations cérébrales de plusieurs neurotransmetteurs : noradrénaline (un stimulant naturel), dopamine (qui crée le sentiment de bien-être) et sérotonine (un calmant naturel). Une méta-analyse publiée dans Acta Scandinavia Neurologica dès 1994 (Bressa 1994) a compilé les études publiées entre 1973 et 1992 (11 études contre placebo, 14 études comparatives et 13 études ouvertes). Elle conclut que l'efficacité de la SAME pour traiter les syndromes dépressifs est supérieure à celle des placebos et comparable à celle des antidépresseurs tricycliques. Comme la SAME est un composé naturel quasiment dénué d'effets secondaires, ses effets antidépresseurs en font un outil potentiellement important dans l'arsenal du psychopharmacologue moderne. En 2004 une étude a évalué l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de la S-adénosyl-L-méthionine orale comme traitement adjuvant à un antidépresseur parmi les inhibiteurs partiels ou non de la recapture de la sérotonine (Alpert et al. 2004). Trente patients traités par antidépresseurs et présentant un trouble dépressif majeur persistant ont reçu de 800 à 1600 mg de tosylate de S-adénosyl-L-méthionine au cours d'un essai de six semaines. Les analyses ont révélé un taux de réponse de

50% et un taux de rémission de 43% (sur l'échelle de Hamilton) dans le groupe supplémenté. Les symptômes gastro-intestinaux et les maux de tête ont été les effets secondaires les plus fréquents. L'augmentation des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou de la venlafaxine avec la S-adénosyl-L-méthionine justifie un essai contrôlé contre placebo dans la dépression résistante. Dans une étude multicentrique conduite en Italie (Pancheri, Scapicchio, et Chiaie 2002), des chercheurs ont constaté que 1 600 mg quotidiens de SAME chez 143 patients apportaient le même effet antidépresseur bénéfique que 150 mg d'imipramine chez 138 patients (mesuré par le score HAM-D et l'échelle Montgomery-Asberg). Les résultats ont montré une efficacité similaire des deux traitements : score HAM-D - 12,6+/-9 pour la SAME contre -13,1+/-9,5 pour l'imipramine. Les chercheurs ont souligné le fait que significativement moins d'effets secondaires avaient été observés chez les patients prenant de la SAME (p=0,001).

Malgré toutes ces études, aucune spécialité contenant de la SAME n'est commercialisée en France. Selon l'EFSA, La SAM-e n'a jamais prouvé son efficacité dans le traitement de la dépression et donc aucune allégation de santé ne lui est attribuée. Plusieurs aspects méthodologiques ont nuancé l'apport de ces études : Certaines études ont été réalisées avec des injections de SAME, les patients savaient qu'ils prenaient un traitement actif, et la plupart des essais comparant la SAME aux antidépresseurs tricycliques n'ont duré que 3 semaines.

## 2.5 La phosphatidylsérine

La phosphatidylsérine (PS), est un phospholipide (deux acides gras estérifiés sur une molécule de glycérol, elle-même liée à un acide phosphatidique), dont le groupement phosphate est associé à un acide aminé, la sérine. La phosphatidylsérine fait partie de la famille des phospholipides qui sont des composés majeurs des membranes entourant les cellules de l'organisme. Dans les neurones, où sa concentration est particulièrement élevée, c'est le phospholipide le plus abondant. La phosphatidylsérine cérébrale, contrairement à la phosphatidylsérine issue du soja, est constituée d'acides gras à chaîne longue. Cette caractéristique lui permet de traverser la barrière hémato-encéphalique pour

se fixer dans le cerveau, plus précisément dans les membranes des neurones. Puisque l'organisme est en mesure de la synthétiser, la phosphatidylsérine n'est pas considérée comme un nutriment essentiel. Par contre, cette synthèse est complexe et demande une certaine dépense énergétique, un effort que l'organisme peut avoir du mal à fournir en cas de maladie ou de vieillissement. D'où l'intérêt d'un apport extérieur sous forme d'aliment ou de supplément. D'autant plus que, chez les aînés, la baisse du taux de phosphatidylsérine dans le cerveau est associée à une détérioration des fonctions cognitives et de la mémoire, ainsi qu'à une dépression.

Les études cliniques sur la phosphatidylsérine ayant donné des résultats concluants, ont été menées avec des extraits de cortex bovin ou porcin (extrait de cervelle), qu'il est convenu de nommer « phospholipides cérébraux » ou « céphaline ». En raison des risques de transmission de maladies de l'animal à l'humain, on a cessé d'offrir ce produit vers la fin des années 1990. C'est alors qu'est apparu dans le commerce un produit présenté comme étant une « phosphatidylsérine » de source végétale. Il s'agit d'une lécithine de soja (phosphatidylcholine) chimiquement modifiée de manière à ce qu'on puisse lui donner le nom de « phosphatidylsérine ». Du fait de son caractère amphiphile, c'est un constituant des membranes plasmiques. Une étude préliminaire à double insu avec placebo auprès de dix femmes âgées souffrant de dépression nerveuse a montré que l'administration quotidienne pendant 30 jours de 300 mg d'un extrait de phospholipides cérébraux avait atténué l'intensité des symptômes de la dépression, en plus d'améliorer les performances cognitives des participantes (Maggioni et al. 1990). En 2004, (Hellhammer et al. 2004) une étude a été menée chez 20 sujets jeunes pendant 3 semaines de supplémentation par lécithines et phosphatidylsérine de soja 400 mg par jour versus placebo. Elle a montré une diminution du stress chez les patients supplémentés. Une étude plus récente (Komori 2015) a été réalisée pour clarifier l'effet d'un supplément à base de PS/oméga-3 sur la dépression par une évaluation clinique mais aussi par la mesure du cortisol salivaire. Dix-huit sujets âgés souffrant de dépression majeure, traités depuis au moins 6 mois ont été sélectionnés pour l'étude. La réponse au traitement antidépresseur n'était pas suffisante. Ils ont été supplémentés par 100 mg de PS, 119 mg de DHA et 70mg d'EPA trois fois par jour pendant 12 semaines. Les effets du supplément ont été évalués en utilisant l'échelle

de dépression de Hamilton (HAM-D17), et en observant le rythme circadien du cortisol salivaire. Le niveau de cortisol salivaire quatre heures après le réveil a été utilisé comme valeur de base pour l'étude. Les sujets ont été divisés en deux groupes : 10 non-répondeurs chez qui le score HAM-D17 n'a pas baissé de plus de 25%) et 8 répondeurs chez qui le HAM-D17 s'est amélioré (baisse du score de 25% ou plus (Annexe 12). Douze semaines après l'administration du supplément, le score HAM-D17 était de  $8,6 \pm 6,3$  chez les répondeurs donc significativement abaissé par rapport à  $18,8 \pm 5,1$  chez les non-répondeurs ( $P = 0,02$ ). Cette étude est cependant effectuée sur un trop petit échantillon pour en tirer des conclusions définitives.

## 2.6 Le déhydroépiandrostérone (DHEA)

Le biochimiste allemand, Prix Nobel de chimie, Adolf Butenandt, a démontré sa présence dans les urines humaines en 1931 puis, deux chercheurs, Migeon et Plager, l'ont isolé dans le sang en 1954. Quatre ans plus tard, le professeur Max Fernand Jayle parvient à doser précisément la décroissance quasi linéaire de la DHEA chez l'homme et la femme au fur et à mesure du vieillissement. En 1960, un de ses élèves, le docteur Étienne-Émile Baulieu découvre que la DHEA est synthétisée par la glande surrénale, sous forme de sulfate de DHEA.

Plusieurs études suggèrent un rôle direct entre des niveaux élevés de DHEA et une amélioration de l'humeur chez des patients avec une dépression clinique. Ainsi, la dépression est plus fréquente chez des femmes ayant des niveaux de DHEA non détectables que chez des femmes ayant des niveaux détectables. En 2005, Quarante-six patients (23 hommes et 23 femmes âgés de 40 à 65 ans) souffrant de dépression légère à importante ont été enrôlés dans cette étude. Aucun d'entre eux n'a suivi de traitement antidépresseur. Ils ont reçu quotidiennement un placebo ou 90 mg de DHEA pendant trois semaines, puis un placebo ou 450 mg pendant trois semaines supplémentaires. Après une période d'arrêt du traitement de deux semaines, les sujets ont échangé leurs traitements pendant six semaines de plus. La DHEA a produit des progrès très importants sur l'évaluation standard de la dépression, la moitié des sujets montrant une amélioration de 50 % au moins. La supplémentation a également induit une amélioration significative de la fonction

sexuelle des sujets (Schmidt et al. 2005). En 2006, une autre étude portant sur des sujets infectés par le VIH a montré l'efficacité de la DHEA à soulager la dépression (Rabkin et al. 2006). Les dépressifs majeurs sont courants chez les sujets infectés par le VIH. Par ailleurs, les niveaux de DHEA semblent diminuer avec la progression de la maladie. 145 patients infectés par le VIH montrant des signes de dépression ont été enrôlés dans cet essai. Ils ont reçu pendant 8 semaines quotidiennement un placebo ou une dose de DHEA allant de 100 à 400 mg. La DHEA a montré une plus grande efficacité que celle du placebo à soulager la dépression. 56 % des patients supplémentés ont montré des améliorations, contre 31 % dans le groupe placebo. Plus récemment, une étude a examiné si les faibles niveaux de DHEA (S) sont associés au développement des symptômes dépressifs dans une vaste étude longitudinale de cohorte (Souza-Teodoro et al. 2016). Des niveaux plus élevés de DHEA sous forme sulfatée (DHEA-S) ont été associés à un risque réduit de développer des symptômes dépressifs. L'observation d'altérations des niveaux plasmatiques de DHEA chez des sujets souffrant de dépression suggère qu'elle pourrait jouer un rôle similaire à celui d'un antidépresseur en monothérapie ou associée à des agents antidépresseurs traditionnels.

## 2.7 La tyrosine

Cet acide aminé est le précurseur des catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline), neurotransmetteur impliqué dans l'activité comportementale : l'attention, la motivation. L'hypothèse du rôle de la L-Tyrosine dans la dépression s'est faite en plusieurs étapes. Avant la découverte des marqueurs biologiques des états dépressifs, seules les théories noradrénergiques et sérotoninergiques étaient envisagées. Mais depuis l'utilisation des enregistrements polygraphiques et des marqueurs clinico-biologiques, l'existence de dépressions dopamino-dépendantes est désormais admise. Une expérience avec déplétion de tyrosine a été menée (Cawley et al. 2013) dans laquelle les participants ont consommé un mix d'acides aminés dépourvus de tyrosine et de son précurseur, la phénylalanine. Les résultats suggèrent que la réduction du taux de catécholamine cérébrale induit une perte de motivation chez les sujets de l'étude. Une étude sur 12 patients dépressifs selon les critères DSM III (1985) ainsi que sur les tests polygraphiques révélant une analogie

avec les résultats obtenus avec des parkinsoniens (Mouret et al. 1988), ont subi un test au piribédil (disparition des symptômes dépressifs en deux jours) avant d'en être sevrés, et les symptômes sont réapparus en cinq jours. L'administration de 3200 mg de tyrosine par jour avait permis d'améliorer leur humeur et leur sommeil. Ce bénéfice suggère que la tyrosine hydroxylase n'est plus saturée par son substrat. La prise de tyrosine dans la dépression de type "noradrenergique" montre une diminution de l'anxiété et une diminution des insomnies (Mouret et al. 1988). Une diminution de la posologie entraîne une réapparition des symptômes. Plus récemment l'effet antidépresseur de la L-tyrosine dans une formule sous forme de nanoparticule a été évalué chez le rat (Alabsi, Khoudary, et Abdelwahed 2016). Les résultats montrent, à travers des tests comportementaux, une amélioration des tests. Ces résultats sont probablement attribués à la restauration des niveaux basaux de noradrénaline cérébrale. La tyrosine présenterait donc un intérêt majeur dans les dépressions dopamino dépendantes.

## 2.8 La mélatonine

La mélatonine ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine, souvent dénommée hormone du sommeil, est surtout connue comme étant l'hormone centrale de régulation des rythmes chronobiologiques en étant synthétisée surtout la nuit. Elle régule de nombreuses sécrétions hormonales, chez l'humain et chez tous les mammifères. Cette neurohormone est synthétisée à partir d'un neurotransmetteur, la sérotonine, qui dérive elle-même du tryptophane. Elle est sécrétée par la glande pinéale (siégeant sous le thalamus à proximité du cervelet) en réponse à l'absence de lumière. Dans les cellules non tumorales, la mélatonine agit comme un antioxydant impliqué dans les systèmes de protection cellulaire des organismes qui traverse facilement les parois cellulaires ou la barrière hémato-encéphalique. Elle détruit ou inhibe l'action de certains radicaux libres et éléments facteurs de stress oxydatif tels que le radical hydroxyle (-OH), ou le peroxyde d'hydrogène. En 2009, (Detanico et al. 2009) a évalué les effets de la mélatonine sur la dépression et la réponse au stress, ce dernier jouant un rôle important dans le développement de la dépression. Elle a comparé la mélatonine à l'imipramine, un antidépresseur tricyclique, sur un modèle expérimental de dépression chez la souris. Les changements dans le lustre

de leur pelage, leur comportement de toilettage et les niveaux de corticostérone induits par un léger stress chronique ont été observés. Après 5 semaines d'exposition à un léger stress chronique, les souris ont montré une perte significative du lustre de leur pelage, une diminution du toilettage et une augmentation des niveaux de corticostérone sériques. La supplémentation en mélatonine ou en imipramine a inversé ces caractéristiques.

Le rôle de la mélatonine endogène dans la physiopathologie du trouble dépressif a fait l'objet d'une étude très récente (Liu, Clough, et Dubocovich 2017). La mélatonine agit principalement à travers deux récepteurs couplés aux protéines G, appelés MT1 et MT2. La présente étude a étudié l'effet de la délétion génétique des récepteurs MT1 et / ou MT2 sur des tests associés à des comportements de dépression et d'anxiété chez des souris. La délétion des récepteurs MT1 et / ou MT2 a provoqué un déficit dans le comportement d'interaction hédonique et sociale, et a augmenté le comportement anxieux. Il est probable que des dérèglements des récepteurs de la mélatonine MT1 et / ou MT2 pourraient être impliqués dans la physiopathologie de la dépression et de l'anxiété. L'étude MEDACIS (Madsen et al. 2017) a pour objectif de déterminer si le traitement prophylactique à la mélatonine a un effet préventif sur la dépression, les symptômes dépressifs et anxieux, le sommeil et les troubles circadiens consécutifs au syndrome coronarien aigu (SCA). Dans cette étude seront inclus 240 patients atteints de SCA et sans aucun symptôme dépressif pour un traitement avec 25 mg de mélatonine ou un placebo pendant une période de 12 semaines. Le développement et la sévérité des symptômes dépressifs seront évalués en utilisant l'inventaire de la dépression majeure toutes les 2 semaines dans le but d'étudier l'effet préventif potentiel de la mélatonine sur les symptômes dépressifs. Les résultats de cette étude sont encore en attente.

## 2.9 La taurine

La taurine semble avoir de nombreux effets physiologiques, principalement une neuromodulation sur les récepteurs GABA(A) (structure analogue au GABA), une osmorégulation notamment sur le calcium, une interaction avec le métabolisme des

lipides, et une activité antioxydante directe (par sa fonction thiol). Elle est localisée dans de nombreux tissus (rein, foie, rate, pancréas, intestin...). Elle est synthétisée à partir de la méthionine et nécessite de la vitamine B6 comme cofacteur. La taurine est apportée dans l'alimentation par des produits d'origine animale, cependant les apports sont négligeables dans une alimentation végétarienne stricte. Elle est absorbée dans le tube digestif, et est distribuée dans tout l'organisme par voie sanguine avec captation notamment par les plaquettes. La taurine hépatique traverse la BHE grâce à des transporteurs localisés dans la membrane luminale et gagne le parenchyme cérébral où elle s'ajoute à la taurine synthétisée in situ.

La taurine comme la vitamine B6 sont des magnésio-fixateurs facilitant l'entrée intracellulaire de magnésium. Son effet dans les troubles dépressifs a été étudié. Plusieurs études chez le rat ont montré un effet antidépresseur chez des rats diabétiques (Caletti et al. 2012) ou encore suggèrent que la taurine a un effet antidépresseur et une capacité à modifier les cascades de signalisation liées à la dépression dans l'hippocampe (Toyoda et Iio 2013). Ces études sont concluantes mais doivent être menées à plus grande échelle sur l'humain.

## 2.10 Le magnésium

Le magnésium est impliqué dans de nombreux processus métaboliques et biochimiques majeurs, à la fois structurels (stabilisation de la double hélice de l'ADN) et fonctionnel (cofacteur de nombreuses enzymes). Le déficit en magnésium se comporte d'une part en facteur conditionnant, augmentant ainsi la sensibilité au stress et, d'autre part, il diminue la phase de résistance, favorisant ainsi le passage à l'épuisement. Ainsi, le déficit en magnésium favorise le stress, et le stress favorise la fuite de magnésium dans les urines. Ce cercle vicieux aboutit à des troubles de la personnalité de type névrotique, une spasmophilie, une anxiété, une hypochondrie, des phobies ainsi qu'à la dépression. Le retour à une magnésémie normale (15 mg/l) chez les sujets déprimés et carencés en magnésium tend à améliorer leurs symptômes dépressifs (Hashizume et Mori 1990). Une étude menée en 2014 (Stanisławska et al. 2014) a évalué la gravité de symptômes dépressifs chez les femmes ménopausées, selon sur les niveaux sériques de magnésium et

de zinc. Les femmes avec une magnésémie et une zincémie plus élevées avaient moins de symptômes dépressifs.

Plusieurs études ont été menées pour voir si une supplémentation en magnésium pouvait prévenir ou traiter la dépression. Les chercheurs du Larner College of Medicine de l'Université du Vermont (Tarleton et al. 2017) ont mené un essai clinique randomisé mais sans placebo impliquant 126 adultes provenant de cliniques de soins primaires ambulatoires. Ces participants qui souffraient au moment de l'étude de dépression légère à modérée avaient une moyenne d'âge de 52 ans et 38% étaient des hommes. Les participants dans le groupe actif ont reçu 248 mg de magnésium élémentaire (500 mg de chlorure de magnésium) par jour pendant une période de 6 semaines, ceux du groupe contrôle n'ont pas reçu de traitement. L'évaluation des symptômes de la dépression a été réalisée toutes les 2 semaines sur tous les participants. Il faut noter que les patients continuaient à prendre leurs médicaments antidépresseurs habituels pendant l'étude. Les chercheurs ont découvert que chez 112 participants avec des données utilisables, la consommation de chlorure de magnésium pendant 6 semaines a mené à une amélioration significative des symptômes de la dépression et de l'anxiété. De plus, ces effets positifs se sont manifestés rapidement, après 2 semaines de traitement. Ils ont aussi remarqué que le magnésium était bien toléré (mis à part des diarrhées et maux d'estomac).

### 2.11 Le zinc

Le zinc est un oligoélément majoritaire dans l'hippocampe. Une déficience en zinc peut entraîner une dépression avec une perte pondérale et une diminution de l'appétit. Le zinc présente des propriétés antidépressives par une activité antagoniste sur le récepteur glutamatergique NMDA (Sowa-Kućma et al. 2008), (Styczeń et al. 2017a), (Młyniec 2015). La concentration sérique en zinc est basse chez la majorité des sujets déprimés par rapport aux sujets témoins. Un faible niveau de zinc peut aggraver la dépression (McLoughlin et Hodge 1990). Une zincémie basse apparaît comme le marqueur de la résistance au traitement antidépresseur (Maes et al. 1997).

Une étude (Styczeń et al. 2017b) a montré que la concentration en zinc en phase déprimée était statistiquement inférieure à celle chez les volontaires sains (0,89 contre 1,06 mg / L). La concentration sérique en zinc pourrait être considérée comme un marqueur biologique potentiel de la dépression majeure. On peut se demander alors si une supplémentation en zinc pourrait améliorer les symptômes de la dépression. Une étude clinique randomisée en double aveugle contre placebo a été menée sur 3 ans (Ranjbar et al. 2013). Elle a cherché à montrer l'effet d'une supplémentation en zinc chez des patients souffrant de troubles dépressifs majeurs selon les critères du DSM IV. 44 patients ont été répartis en deux groupes. Le premier groupe recevant 25mg par jour de zinc en plus du traitement antidépresseur habituel (ISRS) et l'autre groupe recevant un placebo en plus du traitement par ISRS. L'étude a duré 12 semaines. Le score moyen sur l'échelle BDI a diminué de façon significative dans le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo ( $p < 0,05$ ). Ces études sont intéressantes mais mériteraient d'être confirmées sur un plus grand échantillon.

### 3. Phytothérapie et produits disponibles en officine

Mise à part la micronutrition, la dépression légère à modérée peut être prise en charge par d'autres traitements complémentaires. La luminothérapie, l'acupuncture pourraient faire l'objet d'un travail. Ici nous allons nous intéresser aux rôles de la phytothérapie dans cette prise en charge.

#### 3.1 Le millepertuis (*Hypericum perforatum*)

C'est certainement la plante la plus connue du grand public pour son action antidépressive. Au début des années 1990 jusqu'aux années 2010, cette plante a fait l'objet de plusieurs études cliniques pour évaluer son efficacité dans les dépressions légères, modérées ou sévères, en comparaison avec un placebo ou un traitement conventionnel (Linde, Berner, et Kriston 2008). Les sommités fleuries du millepertuis contiennent une dizaine de principes actifs dont les plus connus sont l'hyperforine et l'hypéricine. L'hyperforine contribuerait à améliorer les épisodes dépressifs. On ne connaît pas bien les mécanismes d'action qui mènent à cette propriété. Il a cependant été démontré que le millepertuis pouvait inhiber la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et du GABA. Il agirait aussi sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en inhibant la production de cortisol (Kasper et al. 2010). L'OMS a reconnu l'intérêt de cette plante dans le traitement de la dépression légère à modérée. En 2004, une étude menée chez 121 patients avec un score HAM-D compris entre 20 et 24 a évalué l'efficacité d'un extrait de millepertuis (STW-3-VI) (Uebelhack et al. 2004). Un groupe recevait 900mg par jour de cet extrait et l'autre groupe recevait un placebo. L'étude a duré six semaines et a montré une diminution significative du score HAM-D (-11,1 +/- 4,5 ;  $p < 0,001$ ) comparé au groupe placebo (-3,4 +/- 3,9). Un autre essai a été réalisé en double aveugle en comparant l'efficacité de 500mg par jour d'un extrait de millepertuis par rapport à la prise de 150mg par jour d'imipramine. L'étude a duré six semaines et a été réalisée sur 324 patients. Au final les résultats ont montré un effet thérapeutique équivalent mais moins d'effets indésirables dans le groupe millepertuis ( $p < 0,01$ ) (Woelk 2000). Ces mêmes résultats avaient été déjà retrouvés dans une autre étude de moins grande

ampleur (86 patients) qui comparait la prise de 900mg de millepertuis par jour contre 75mg de maprotiline par jour (Harrer et al. 1999).

Pour synthétiser tout cela, l'étude Cochrane regroupant 29 essais réalisés sur 5489 patients confirme l'efficacité supérieure d'une supplémentation en millepertuis par rapport au placebo et une efficacité similaire aux antidépresseurs classiques (Linde, Berner, et Kriston 2008). Même si le millepertuis semble avoir peu d'effets indésirables, il y'a un paramètre très important à prendre en compte est que celui-ci a une activité inductrice enzymatique. Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux. Ils se répartissent en familles (CYP 1-2-3) et sous-familles (CYP 1A - 2C - 2D - 3A). Parmi ces sous-familles, les principaux CYP impliqués dans le métabolisme des médicaments sont les suivants : CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4. Ceci va donc augmenter le métabolisme, et donc l'élimination des médicaments, ce qui réduit leur temps de présence dans l'organisme. Son association à des médicaments à risque doit être prise en compte, et se révèle d'autant plus délicate que la marge thérapeutique du médicament associé est étroite voire impose un suivi des concentrations. En accélérant le métabolisme de certains médicaments, cela peut entraîner des diminutions notables d'efficacité aux conséquences graves (par exemple, rejet de greffe avec des immunosuppresseurs, échec d'une contraception orale, déséquilibre d'un traitement anticoagulant, échec du traitement antirétroviral...) (Annexe 13).

### 3.2 Le griffonia (*Griffonia simplicifolia*)

Le griffonia est une plante médicinale riche en 5-HTP, précurseur de la sérotonine (sa graine peut contenir entre 6 et 14% de 5-HTP). Elle apparaît donc comme ayant un potentiel effet antidépresseur. Une étude menée en 2013 (Jangid et al. 2013b) avait montré une amélioration significative du score HAM-D après huit semaines de supplémentation avec le 5-HTP ou la fluoxétine ( $p < 0,01$ ). Une autre analyse regroupant 11 études, menée en 2011, a montré un effet positif du 5-HTP sur les symptômes dépressifs (Iovieno et al. 2011). Cependant cette plante n'est pas

autorisée en France dans les compléments alimentaires en raison de ses nombreux effets indésirables (nausées, somnolence, risque de syndrome sérotoninergique). Elle est en revanche bien disponible dans des produits vendus en pharmacie.

### 3.3 La rhodiola (*Rhodiola rosea*)

La rhodiola (*Rhodiola rosea*) est une plante dite adaptogène. Ce terme est inventé en 1947 par Lazarev pour décrire une substance qui augmente la résistance de l'organisme lorsque celui-ci est soumis aux différents stress qui l'atteignent (Panossian et Wagner 2005). La rhodiola favorise l'adaptation et la résistance au stress. Une étude a été menée en 2000 sur 40 étudiants en période d'examens (Spasov et al. 2000). Un groupe étant supplémenté avec 50mg de rhodiola par jour, l'autre groupe recevant un placebo. Les résultats ont montré une diminution significative de la fatigue mentale dans le groupe supplémenté ( $p < 0,01$ ). Des études précédentes avaient montré l'efficacité d'un extrait de rhodiola associé à un traitement antidépresseur tricyclique (52). Une diminution des symptômes dépressifs avaient été observée dans les dépressions psychotiques. Une des études les plus récentes a été menée par Darbinyan et son équipe (Darbinyan et al. 2007). C'était la première étude qui évaluait l'efficacité d'un extrait de rhizome de rhodiola en monothérapie dans le traitement de la dépression légère à modérée. L'étude a été randomisée en double aveugle contre placebo. 90 patients ont été intégrés et avaient un score BDI supérieur à 13 et un score HAM-D supérieur à 21. L'effectif était réparti en 3 groupes de 30 personnes recevant soit le placebo, soit 340mg/jour de l'extrait, soit 680mg/j. Les scores HAMD et BDI des deux groupes traités ont significativement diminué ( $p < 0,0001$ ). Une diminution des insomnies a également été observée dans ces deux groupes.

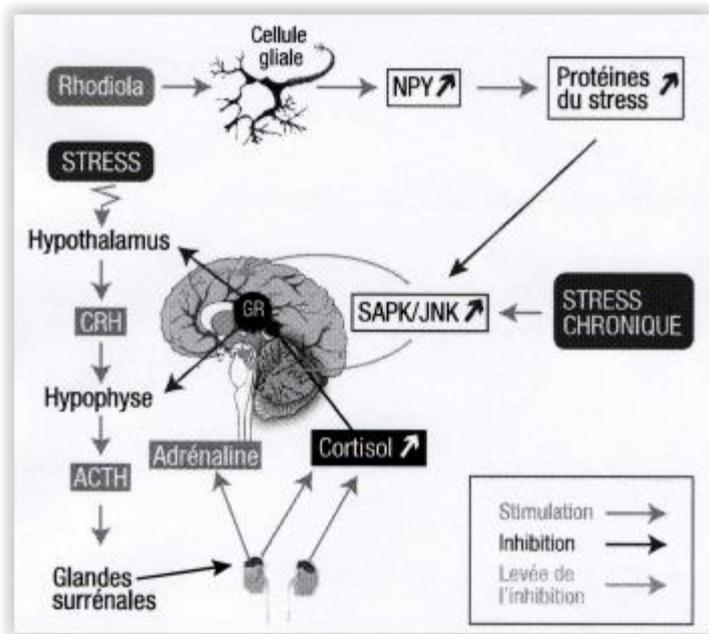


Figure 12: Effets de la rhodiola (*Rhodiola rosea*)

Enfin, les effets adaptogènes, anxiolytiques et antidépresseurs de cette plante ont été mis en évidence sur des modèles murins (Perfumi et Mattioli 2007). La rhodiola est donc intéressante en traitement seul, ou en complément d'un traitement antidépresseur.

### 3.4 Le safran (*Crocus sativus*)

Le safran est une épice extraite de la fleur d'un crocus (*Crocus sativus*). Outre ses utilisations culinaires, le safran possède certaines propriétés. Une étude menée chez la souris a montré qu'une injection péritonéale d'un extrait aqueux de safran avait des propriétés anxiolytiques et hypnotiques (Hosseinzadeh et Noraei 2009). Plusieurs études cliniques ont comparé le safran à deux antidépresseurs couramment utilisés : La fluoxétine (ISRS) et l'imipramine (ATC). Les patients intégrés avaient un score HAMD évalué à 18 au minimum. Pendant 6 semaines, 20 patients ont reçu 30mg de safran par jour, 15 patients ont reçu 100mg par jour d'imipramine et 20 patients ont reçu 20mg par jour de fluoxétine. Les résultats ont montré une diminution significative des scores de Hamilton chez l'ensemble des patients à la fin des six semaines ( $p < 0,001$ ). Les effets ont été comparables entre

le groupe safran et les groupes fluoxétine ( $p=0,33$ ) et imipramine ( $p=0,1$ ) (Akhondzadeh et al. 2004), (Noorbala et al. 2005). Une autre étude randomisée a confirmé cela en évaluant l'effet antidépresseur de 30mg d'extrait de safran contre placebo chez 40 patients ( $p<0,000$ ) (Akhondzadeh et al. 2005). Il est intéressant de noter dans ces études, qu'aucun effet indésirable n'a été signalé. L'effet antidépresseur de cette plante peut s'expliquer par plusieurs hypothèses. Des données in vitro et in vivo supposent que le safran aurait une activité neuroprotectrice (Ghasemi et al. 2015), sérotoninergique (Georgiadou, Tarantilis, et Pitsikas 2012), anti-inflammatoire (Poma et al. 2012) ou encore anti-oxydante (Samarghandian et al. 2013).

En résumé cette plante semble avoir des propriétés antidépressives mais cette affirmation nécessiterait une étude sur un plus grand nombre de patients.

### 3.5 Le bacopa (*Bacopa monnieri*)

Le bacopa ou « hysope d'eau » est une plante peu connue en Europe. Elle a fait l'objet de nombreuses études ces dernières années. Son effet sur les fonctions cognitives a été étudié (Calabrese et al. 2008). Elle est présentée comme tonique cérébrale et est désormais considérée comme adaptogène. En 2016 (Dethe, Deepak, et Agarwal 2016), un article rappelle les nombreuses propriétés anti-oxydantes, anti-ulcérogènes, adaptogènes et hépatoprotectrices du bacopa. Ils ont ensuite évalué l'effet d'un extrait de *Bacopa monnieri* sur des molécules et des cellules connues pour leur rôle dans la mémoire et la cognition. D'après les chercheurs, certains composés actifs de cette plante auraient un effet antagoniste au niveau des récepteurs 5HT2a et 5HT6. L'étude a montré que l'extrait utilisé permettait d'inhiber des enzymes comme la Catechol-O-methyl transferase (COMT) qui intervient dans la modulation de la mémorisation en impactant sur le métabolisme de la dopamine, et la Prolyl endopeptidase (PEP) connue pour son activité de neuropeptidase, impliquée dans le déclin cognitif. Un extrait de *B. monnieri* a été étudié pour son activité antidépressive potentielle dans les modèles de dépression de rongeurs. L'effet a été comparé à l'antidépresseur standard imipramine (15 mg / kg /j). L'extrait administré à la dose de 20 et 40 mg / kg, par voie orale une fois par jour pendant 5 jours, a montré une activité antidépressive

significative et comparable à celle de l'imipramine grâce au test de nage forcée (Sairam et al. 2002). Une autre étude menée chez le rat confirme que des doses de 80 à 120 mg / kg /j d'extrait de B.monneri ont une activité antidépressive significativement plus élevée (Banerjee et al. 2014).

### 3.6 Compléments alimentaires disponibles en officine

Le concept de complément alimentaire a été défini par la directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret du 20 mars 2006 : « On entend par compléments alimentaires les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés ». Dans cette partie nous allons présenter quatre produits disponibles et analyser leur composition.

Quelques produits disponibles en officine : (Nom volontairement anonymisé)

Les produits sélectionnés sont choisis en fonction de l'indication donnée par les laboratoires. Ce sont tous des produits disponibles à la vente en officine.

#### **Produit numéro 1 :**

Indication du laboratoire : En cas de stress chronique, choc émotionnel, surcharge de travail, manque de motivation et fatigue matinale physique et intellectuelle.

Composition par portion:

-15g de protéines dont la tyrosine et les cofacteurs enzymatiques Vitamines B6, B9, B12 et C : Ils favorisent la synthèse des catécholamines (Dopamine). Utiles dans la dépression dopamino-dépendante.

-102mg de Rhodiole : Agit sur la fatigue physique et intellectuelle induite par le stress.

-56mg de magnésium (15% des valeurs nutritionnelles recommandées) : Contribue à réduire la fatigue et le stress

Analyse de la composition : Ce produit associe les micronutriments utiles à la synthèse de dopamine (Le précurseur tyrosine et les cofacteurs Vitamines B6, B9, B12) et la phytothérapie (rhodiola, plante ayant des propriétés antidépressives) ainsi que le magnésium impliqué dans la régulation du stress. Il sera conseillé de prendre une portion par jour soit le matin au petit déjeuner ou en collation dans la matinée. Si le petit déjeuner est protéiné (œufs, charcuterie), il sera conseillé de prendre la portion en collation dans la matinée pour éviter la compétition entre la tyrosine et les autres acides aminés.

### **Produit numéro 2 :**

Indication du laboratoire : En cas de troubles de l'humeur (irritabilité, impatience, impulsivité, vulnérabilité au stress, anxiété), troubles du sommeil (troubles de l'endormissement), compulsions simples (sucrées, tabac, alcool, achats...)

Composition par portion :

-10,4 g de protéines contenant 234mg de tryptophane.

-150mg de Lactium : Il améliore les symptômes du stress par action sur le système GABA, sans créer de dépendance (une étude chez le rat montre une activité pour le récepteur GABA-A, (Miclo et al. 2001) mais pas d'étude encore chez l'homme).

Analyse de la composition/Conseils d'utilisation : Il est conseillé de prendre la barre au moment de la collation à 17h et d'éviter de prendre en même temps, et dans les deux heures qui suivent, une autre source de protéines pour éviter la compétition entre le tryptophane et les autres acides aminés pour passer la BHE.

### **Produit numéro 3 :**

Indication du laboratoire : En cas de stress, surmenage, troubles du sommeil (réveils nocturnes), trac des examens.

Composition pour 2 comprimés :

-600mg de Rhodiola

-200mg de taurine

-187,5mg de magnésium (soit environ 50% de ANC)

-150mg de Passiflore et de Valériane

-100mg de théanine : acide aminé présent dans le thé ayant des effets anti-stress et relaxants.

-60mg de lysine

-1,1mg de Vit B1, 1,4mg de Vit B6 et 200microgrammes de Vit B9 (soit 100% des ANC)

La rhodiola est reconnue pour ses propriétés antidépressives, la passiflore et la valériane sont plus calmantes, sédatives et luttent contre la nervosité.

La taurine module l'entrée de magnésium dans les cellules et module l'activité de la dopamine.

La théanine module différents neurotransmetteurs (augmente la dopamine et le GABA (Yamada et al. 2005) et améliore la qualité du sommeil (Lyon, Kapoor, et Juneja 2011).

La Lysine lutte contre le stress oxydatif.

Les trois vitamines B1, B6, B9 sont cofacteurs enzymatiques de la synthèse de sérotonine et aident au métabolisme de l'équilibre nerveux.

Enfin le magnésium contribue à l'équilibre nerveux.

Analyse de la composition : Ce produit allie phytothérapie et micronutriments essentiels à la synthèse de dopamine. Il couvre une bonne partie des ANC en magnésium (50%) et la totalité des vitamines B1, B6 et B9 (100% des ANC).

#### **Produit numéro 4 :**

Indication du laboratoire : Déficit en sérotonine (état compulsif, stress, angoisse), dépression, troubles du sommeil, troubles du comportement chez l'enfant.

Composition pour une gélule :

L-tryptophane : 220mg (environ 70% des ANC)

Vitamine B3 : 8mg (environ 50% des ANC)

Vitamine B6 : 0,7mg (environ 50% des ANC)

Zinc : 1,5mg (15% des ANC)

Le L-tryptophane est la forme biodisponible pour l'organisme pour la synthèse de sérotonine.

Les vitamines B3 et B6 sont cofacteurs enzymatiques pour la synthèse de sérotonine (B3) et aident à l'équilibre nerveux (B6).

Le zinc est antioxydant et favorise la synthèse des neurotransmetteurs.

Analyse de la composition/Conseils d'utilisation : Il est important d'avoir une alimentation sans protéines dans les 2 heures suivant la prise de ce produit (en général vers 16-17h) pour éviter la compétition entre les autres acides aminés et le tryptophane. Les doses couvrent une grande partie des ANC dans les produits sélectionnés. Cependant la phytothérapie ou le magnésium aurait pu être inclus dans la composition pour une meilleure efficacité encore.

Remarque : Certains laboratoires proposent des questionnaires pour cibler quel neurotransmetteur est déficitaire (**Annexe 14**).

### 3.7 Fiches synthétiques :

Pour terminer ce manuscrit voici quelques fiches techniques pouvant être utilisées à l'officine pour détecter et proposer une supplémentation en cas de carence, toujours après avis médical.

#### **FICHES SYNTHETIQUES** :

##### **La Vitamine B1 (thiamine)** :

Population à risque : Chez les personnes ayant une conduite alimentaire déséquilibrée (junk-food). Les besoins en vitamine B1 sont augmentés en cas d'alimentation riche en glucides. Chez des personnes ayant eu une chirurgie gastrique (cancer, by-pass, ulcère).

Signes de carence : béribéri (carence profonde en vitamine B1), insuffisance cardiaque, troubles neurologiques, asthénie voire encéphalopathie de Wernicke (ataxie, ophtalmoplégie).

Sources alimentaires : viandes (tripes, porc), œufs, petits pois, haricots secs, lentilles, céréales complètes.

ANC/Posologie : ANC de 1,5mg par jour minimum est recommandé, 1,8mg/j chez la femme enceinte ou allaitante, et jusqu'à 5mg/j chez le sportif. En cas de carence légère on recommande 50 à 100mg/j de thiamine per os. Jusqu'à 500mg/j en intramusculaire en cas de carence sévère.

##### **La Vitamine B2 (riboflavine)** :

Population à risque : Végétariens, végétaliens, alcooliques chroniques.

Signes de carence : asthénie, lésions oculaires, lésions de la peau (dermatite séborrhéique, lèvres crevassées).

Sources alimentaires : Produits laitiers, viandes, céréales, poissons gras.

ANC/Posologie : ANC de 1,5mg/j ; 1,8mg/j chez la femme enceinte (une carence pendant la grossesse majore le risque de malformation foétale), et jusqu'à 25mg/j chez le sportif.

### **La Vitamine B3 (PP ou niacine) :**

Population à risque : Carence d'apport chez les sujets âgés. Avec l'allongement de l'espérance de vie, la dénutrition des sujets âgés et les déficits (en particulier en Vitamine B3) sont désormais fréquents dans cette population. Carence d'absorption (gastrectomie), perte excessive en cas de diarrhée chronique, sportif, alcoolique chronique.

Signes de carence : Pellagre (maux de tête, perte d'appétit, aphtes, confusion, insomnies, dépression, signe des « 3 D » (dermatose, diarrhée, démence). A un stade encore plus avancé on observe photosensibilité, érythème, glossite.

Sources alimentaires : Poissons gras, volaille, lait, œufs, abats, arachides (noix), légumineuses, légumes secs, fruits frais. Il y'a aussi une synthèse endogène de B3 à partir du tryptophane.

ANC/Posologie : ANC de 15 à 18mg/j chez l'adulte, 20mg/j chez la femme enceinte ou allaitante et jusqu'à 50mg/j chez le sportif. En cas de carence la posologie est de 500mg à 1g/j chez l'adulte.

### **La Vitamine B6 (phosphate de pyridoxal) :**

Population à risque : Femmes sous contraceptif oral (responsable d'un déficit en vitamine B6), personnes âgées, personnes dénutries, carnivores (car la vitamine B6 est utilisée pour l'assimilation des protéines). Attention l'efficacité de la lévodopa peut être diminuée en cas d'excès de vitamine B6

Signes de carence : Troubles digestifs (anorexie, vomissements), cutanés (érythème, dermites, glossites), nerveux (vertiges), psychiques (nervosité, confusion, dépression). Troubles de la croissance, baisse de l'immunité.

Sources alimentaires : viande, volaille, abats (foie, rognons,...), poisson, levure de bière, jaune d'œuf et produits laitiers. Mais aussi bananes, oranges, chou, épinards, céréales, légumineuses.

ANC/Posologie : ANC de 2mg/j chez l'adulte, de 2 à 10mg/j chez la femme enceinte ou allaitante mais ne pas supplémenter si pas de carence. De 25 à 50mg/j chez le sportif. En cas de carence, la posologie est de 0,25 à 1g/j per os chez un adulte.

### **La Vitamine B9 (acide folique) :**

Population à risque : Femme enceinte (une carence en B9 augmente le risque d'avortement spontané et de malformation comme le spina-bifida), patients traités par méthotrexate, patients ayant des troubles chroniques de l'absorption intestinale.

Signes de carence : Anémie, troubles de la croissance, troubles psychiatriques, troubles digestifs.

Sources alimentaires : Son origine est très variée, notamment dans le foie (bœuf, poulet), les légumes verts (épinard, choux de Bruxelles, chou vert, haricots verts, avocat, laitue, mâche, fenouil, concombre,...), les légumineuses (lentilles, pois chiches, soja, haricots en grains...), les levures (levure de bière), le jaune d'œuf, la viande (bœuf et veau), les céréales complètes, les autres légumes (asperges, champignons, betteraves, carottes, pommes de terre, endives,...), les fruits (banane, orange, framboise...), les fruits secs (noix), le lait et le fromage.

ANC/Posologie : ANC de 400 microgrammes par jour chez l'adulte, 500 microgrammes par jour chez la femme allaitante et 600 à 800 microgrammes par jour chez la femme enceinte ou la personne âgée.

## **La Vitamine B12 :**

Population à risque : Par carence d'absorption (by-pass, végétariens, achlorhydrie, gastrectomie totale), personnes dénutries. 100 % des végétariens sont carencés. En cas de maladie chronique de l'intestin, de maladie de Biermer. Chez les grands fumeurs.

Signes de carence : Anémie dite « pernicieuse » se manifestant par une fatigue généralisée, une pâleur du visage, une perte d'appétit, des troubles neurologiques. Troubles digestifs, douleurs musculaires, inflammation de la langue, baisse de l'immunité.

Sources alimentaires : Abats (foie, rognons), la viande (mouton, veau, porc), la volaille, le poisson, les crustacés, les produits laitiers (sauf le beurre), le jaune d'œuf. En moindre quantité dans certaines céréales (blé, avoine, orge), certaines légumineuses (lentilles, pois chiches, pois secs...), certains légumes et fruits secs

ANC/Posologie : ANC de 3 microgrammes par jour chez l'adulte, 4 microgrammes par jour chez la femme enceinte ou allaitante et chez la personne âgée.

## **Le Magnésium :**

Population à risque : Plus de 70% de la population n'atteint pas les AJR en magnésium, il n'y'a donc pas de population spécifique à risque.

Signes de carence : Anxiété, irritabilité, asthénie, crampes, spasmodie, crise de goutte, troubles digestifs.

Sources alimentaires : La principale source est le chocolat. Céréales complètes, les légumineuses (tels que les haricots secs, les lentilles, les haricots verts, les flageolets ...), les légumes verts foncés et les fruits secs, les fruits oléagineux tel que la noix de cajou.

ANC/Posologie : ANC de 5 à 6mg/kg/j chez l'adulte. 500mg/j chez la femme enceinte et allaitante. Jusqu'à 600mg/j chez le sportif. En cas de carence, supplémentation de 500mg/jour de magnésium pendant au moins 1 mois. Attention contre indiqué si insuffisance rénale.

## **Le Zinc :**

Population à risque : Personnes dénutries, végétariens, sportifs, femme enceinte, personnes avec diarrhée chronique, chirurgie de l'obésité, maladies intestinales, alcooliques.

Signes de carence : Asthénie, diminution du goût et de l'odorat, retard de cicatrisation, impuissance, perte de poids, diarrhée, sécheresse cutanée, baisse de l'immunité.

Sources alimentaires : L'aliment le plus riche en zinc est l'huître. Sinon il est en quantité importante dans les autres fruits de mer, la viande (rouge essentiellement, mais également la volaille), les œufs, les produits laitiers, les légumes (haricots verts, cresson, soja, champignon, pommes de terre), les céréales complètes (avoine, seigle, millet, riz brun, pain complet), les légumineuses (lentilles, fèves, haricots en grains, pois cassés...), les fruits secs (noix, noisettes), les germes de blé, les graines de quinoa, les levures, les agrumes.

ANC/Posologie : ANC de 12 à 15mg/j chez l'adulte ; 15 à 19mg/j chez la femme enceinte ou allaitante, Toujours consulter un médecin avant de supplémenter en zinc et ne jamais supplémenter si pas de carence.

### **Le tryptophane :**

Population à risque : Végétariens, végétaliens, personnes ayant une alimentation riche en glucides et lipides

Signes de carence : Dépression, anxiété, insomnie, diarrhée, perte d'appétit

Sources alimentaires : Protéines animales, œufs, poissons, volailles, lait, bananes, mangues, noix de cajou.

ANC/posologie : ANC de 4mg/kg/j. La supplémentation est en général de 1 à 3g/ jour. Au-delà il y'a des effets indésirables comme troubles gastro-intestinaux (diarrhées, maux de ventre, nausées). Risque de syndrome sérotoninergique (au-delà de 6g/j) si associé à un traitement ISRS par exemple.

### **La tyrosine :**

Population à risque : Personnes âgées avec carence d'absorption, diabétiques mal équilibrés, personnes carencées en fer et en vitamines B

Signes de carence : Fatigue du matin, migraine, anhédonie, faible résistance au stress, baisse de l'attention.

Sources alimentaires : Fromage, abats (foie), volaille, cacahuètes, noix, œufs, poissons gras (saumon), pois chiches, lentilles, spiruline.

ANC/Posologie : ANC de 1 à 2g/j chez l'adulte.

## **Conclusion :**

Les troubles anxio-dépressifs sont des pathologies dont la prévalence est en augmentation constante dans les sociétés modernes. La consommation d'antidépresseurs croît donc elle aussi. Mais une consommation chronique n'est pas dépourvue d'effets néfastes (accidents de la route dus à l'effet somnolent des traitements, accidents cardiovasculaires, accoutumance...). Plusieurs études ont montré qu'il est possible de proposer une approche nutritionnelle des troubles émotionnels. L'utilisation de micronutriments (acides aminés précurseurs des neurotransmetteurs), oligo-éléments (zinc, magnésium) et vitamines (B1, B3, B6, B9, B12) spécifiquement impliqués dans les voies de synthèse des neurotransmetteurs impliqués dans la dépression, peut en diminuer les symptômes. Ils peuvent être utilisés en première intention dans le cas de troubles mineurs ou en adjuvant d'un traitement dans le but de diminuer la posologie et d'en limiter les effets indésirables. Ils font l'objet d'allégations fonctionnelles établies par l'EFSA qui reconnaît leur rôle dans le maintien d'une fonction psychologique normale. Cela fournit donc une solution supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique actuel. L'approche de la phytothérapie est aussi intéressante et certains compléments alimentaires, associent extraits de plantes et micronutriments. Le rôle de l'intestin et du microbiote dans l'absorption de ces micronutriments est essentiel. Il serait intéressant d'étudier l'impact des dysbioses sur les troubles anxio-dépressifs dans un autre travail de thèse.

## **Résumé :**

La dépression est une affection neuropsychiatrique affectant plus de 3 millions de personnes en France. Elle touche tous les âges et toutes les catégories socio-professionnelles. Elle se caractérise par plusieurs symptômes typiques comme l'anxiété, la tristesse, l'anhédonie, l'asthénie, la perte d'estime de soi, mais aussi une perturbation du sommeil. Elle peut conduire dans les formes les plus graves au suicide. Les traitements antidépresseurs sont nombreux et les mécanismes d'action bien connus. Le rapport bénéfice/risque est bien établi mais les effets indésirables sont nombreux. De plus, certains patients, malgré le traitement, présentent toujours des symptômes. Outre la recherche sur de nouveaux traitements pharmacologiques, plusieurs études sur les micronutriments et la phytothérapie comme adjuvant aux traitements conventionnels ont donc été réalisées. Les études notamment sur les oméga-3 sont les plus nombreuses et semblent montrer un bénéfice. Les autres micronutriments comme les précurseurs de la sérotonine (tryptophane), de la dopamine (tyrosine), de la mélatonine ou leurs cofacteurs enzymatiques (vitamines du Groupe B, fer, zinc, magnésium) semblent montrer une efficacité mais beaucoup d'études devraient être réalisées sur un plus grand nombre de patients pour en augmenter la puissance et la pertinence.

### Mots-clés :

Dépression

Oméga-3

Neurotransmetteurs

Co-facteur enzymatique

Antidépresseurs

Supplémentation

Micronutriments

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1: Rôle des cofacteurs dans la synthèse de sérotonine.....	18
Figure 2: Synthèse de la sérotonine et de la mélatonine. ....	19
Figure 3: Rôle des cofacteurs dans la synthèse des catécholamines .....	20
Figure 4: Voie de synthèse de la dopamine, de la noradrénaline et de l'adrénaline. .....	20
Figure 5: Mécanisme de régulation de l'axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien (d'après Nestler 2002).....	29
Figure 6: Recommandations de la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés.....	35
Figure 7: Mécanismes d'action des antidépresseurs sur la neurotransmission synaptique (D'après Artigas et al, 2002).....	36
Figure 8: Synthèse de l'EPA et du DHA .....	40
Figure 9: Biosynthèse des eicosanoïdes à partir de l'acide arachidonique .....	41
Figure 10: Cycle entre déficit en tryptophane et prise de poids (d'après l'Institut Européen de Physionutrition et Phytothérapie (Mme Hininger-Favier, 2012) .....	49
Figure 11: Rôle des vitamines du groupe B dans la synthèse de sérotonine .....	57
Figure 12: Effets de la rhodiola ( <i>Rhodiola rosea</i> ) .....	71

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Irwin DILIN

**TITRE :**

PRISE EN CHARGE DES TROUBLES ANXIO-DEPRESSIFS A L'OFFICINE : UNE PLACE PRIVILEGIEE DES ADJUVANTS NUTRITIONNELS

**CONCLUSION :**

Les troubles anxio-dépressifs sont des pathologies dont la prévalence est en augmentation constante dans les sociétés modernes. La consommation d'antidépresseurs croît donc elle aussi. Mais une consommation chronique n'est pas dépourvue d'effets néfastes (accidents de la route dus à l'effet somnolent des traitements, accidents cardiovasculaires, accoutumance...). Plusieurs études ont montré qu'il est possible de proposer une approche nutritionnelle des troubles émotionnels. L'utilisation de micronutriments (acides aminés précurseurs des neurotransmetteurs), oligo-éléments (zinc, magnésium) et vitamines (B1, B3, B6, B9, B12) spécifiquement impliqués dans les voies de synthèse des neurotransmetteurs impliqués dans la dépression, peut en diminuer les symptômes. Ils peuvent être utilisés en première intention dans le cas de troubles mineurs ou en adjuvant d'un traitement dans le but de diminuer la posologie et d'en limiter les effets indésirables. Plusieurs micronutriments font l'objet d'allégations fonctionnelles établies par l'EFSA qui reconnaît leur rôle dans le maintien d'une fonction psychologique normale. De fait en cas de déficit nutritionnel, une supplémentation a toute sa place dans l'arsenal thérapeutique actuel et l'appréciation du risque de déficit doit être mieux connu. L'approche de la phytothérapie est aussi complémentaire et certains compléments alimentaires, associent extraits de plantes et micronutriments. Le rôle de l'intestin et du microbiote dans l'absorption de ces micronutriments est essentiel et ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques qui pourraient expliquer en partie les effets de répondeur et de non répondeur. Il aurait été intéressant d'étudier l'impact des dysbioses sur les troubles anxio-dépressifs mais l'ampleur du sujet mérite un autre travail de thèse.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 27/02/2018

**LE DOYEN**



Stamp: Pour la Présidence et par délégation. Pr. Michel SÈVE

**Pr. Michel SÈVE**

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**



Stamp: Pour la Présidence et par délégation. Pr. Michel SEVE

**Pr Michel SEVE**

## PERIODIQUES

- 1 : Ameli.fr, *Troubles du comportement alimentaire*, Mai 2017
- 2 : Inpes. *Baromètre de la dépression*, 2010 ; IEDM
- 3 : OMS. *Aide-mémoire, la dépression*, Février 2017
- 4 : *Le guide de la dépression*, Desguée et Massat, éditions Comprendrechoisir, 2014
- 5 : ETIEVANT A, Stimulation du cortex préfrontal : Mécanismes neurobiologiques de son effet antidépresseur, 2012, Université Claude Bernard LYON 1
- 6 : BERTON O, NESTLER EJ. New approaches to antidepressant drug discovery : beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*. 2006 ; 7 : 137-151
- 7 : LAMBET G et al. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness : evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 ; 57 : 787-793
- 8 : MEYER et al. Elevated monoamine oxidase A levels in the brain : an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 ; 63 : 1209-1216
- 9 : BELMAKER RH, AGAM G. Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*. 2008 ; 358 : 55-68
- 10 : GERSHON et al. Dopamine D2 like receptors and the antidepressant response. *Biol Psychiatry*. 2007 ; 61 : 145-153
- 11 : POZZO-MILLER LD et al. Impairments in high-frequency transmission, synaptic vesicle docking, and synaptic protein distribution in the hippocampus of BDNF knockout mice. *Journal of Neurosciences*. 1999 ; 19 : 4972-4983
- 12 : MONTEGGIA LM et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 ; 101 : 10827-10832
- 13 : KAREGE F et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005 ; 136 : 29-37
- 14 : HOSHAW BA et al. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res*. 2005 ; 1037 : 204-208
- 15 : DUMAN RS, MONTEGGIA RM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006 ; 59 : 1116-1127
- 16 : PITTENGER C, DUMAN RS. Stress, depression and neuroplasticity : a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008 ; 33 : 88-109
- 17 : LEONARD BE. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Curr Immunol Rev*. 2010 ; 6 : 205-212

- 18 : DATZER R et al. From inflammation to sickness and depression : When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosciences*. 2008 ; 9 : 46-56
- 19 : LANQUILLON S et al. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000 ; 22 : 370-379
- 20 : HANNESTAD J et al. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines : A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011 ; 36 : 2452-2459
- 21 : KENIS G, MAES M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002 ; 5 : 401-412
- 22 : BERNARDINO L et al. Tumor necrosis factor-alpha modulates survival, proliferation, and neuronal differentiation in neonatal subventricular zone cell cultures. *Stem Cell*. 2008 ; 26 : 2361-2371
- 23 : TILLEUX S, HERMANS E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J neurosci Res*. 2007 ; 85 : 2059-2070
- 24 : GAVILLET M et al. Modulation of astrocytic metabolic phenotype by proinflammatory cytokines. *Glia*. 2008 ; 56 : 975-989
- 25 : PITT D et al. Glutamate uptake by oligodendrocytes : Implication for excitotoxicity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003 ; 61 : 1113-1120
- 26 : DELAY J. Les dérèglements de l'humeur. Paris : PUF ; 1946
- 27 : HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 ; 23 : 56-62
- 28 : MONTGOMERY SA, ASBERG M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 ; 134 : 382-389
- 29 : CUNNINGHAM JL et al. Agreement between physicians' and patients' rating on the Montgomery-Asberg depression scale. *J Affect Disord*. 2011 ; 135 : 148-153
- 30 : BECK AT et al. The measurement of pessimism : the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol*. 1974 ; 42 : 861-865
- 31 : ZUNG WW et al. Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. *Arch Gen Psychiatry*. 1965 ; 13 : 508-515
- 32 : BERNARD D et al. Calgary depression scale for Schizophrenia. a study of the validity of a French language version in a population of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1998 ; 97 : 36-41
- 33 : SULLIVAN PF et al. Genetic epidemiology of major depression : Review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000 ; 157 : 1552-1562
- 34 : KENDLER KS et al. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry*. 2006 ; 163 : 109-114

- 35 : LESCH KP et al. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site : identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem.* 1993 ; 60 : 2319-2322
- 36 : LESCH KP et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996 ; 274 : 1527-1531
- 37 : CASPI A et al. Influence of life stress on depression : Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003 ; 301 : 386-389
- 38 : RISCH N et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression : a meta-analysis. *JAMA.* 2009 ; 301 : 2462-2471
- 39 : WEAVER IC et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004 ; 7 : 847-854
- 40 : NESTLER EJ et al. Neurobiology of depression. *Neuron.* 2002 ; 34 : 13-25
- 41 : PARKER KJ et al. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav.* 2003 ; 43 : 60-66
- 42 : BURKE HM et al. Depression and cortisol responses to psychological stress : a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2005 ; 30 : 846-856
- 43 : RAISON CL, MILLER AH. When not enough is too much : the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry.* 2003 ; 160 : 1554-1565
- 44 : VALDEZ GR. CRF receptors as a potential target in the development of novel pharmacotherapy for depression. *Curr Pharm Des.* 2009 ; 15 : 1587-1594
- 45 : PAVILDES C et al. Opposing roles of type I and type II adrenal steroid receptors in hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience* 1995 ; 68 : 387-394
- 46 : LOUIS C et al. Antidepressant-like effects of the corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist, SSR125543, and the vasopressin 1b receptor antagonist, SSR149415, in a DRL-72 s schedule in the rat. *Neuropsychopharmacology.* 2006 ; 31 : 2180-2187
- 47 : Ades J, Lejoyeux M. *Dépression et alcoolisme.* Paris, Edition Masson ; 1997.p. 81-102
- 48 : Lejoyeux M. *Dépression et alcoolisme.* In : Lemperière T, editeur. *Dépressions et comorbidités psychiatriques.* Paris : Masson ; p. 109-125
- 49 : Anses.fr ; Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi de tryptophane à hauteur de 1000 mg dans les compléments alimentaires, 2009
- 50 : Légifrance.fr, Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite et modifiant l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales, Janvier 2018
- 51 : AFSSA, 2008

52 : Brichenko VS, Kupriyanova, IE, Skorokhodova, TF. The use of herbal adaptogens together with tricyclic antidepressants in patients with psychogenic depressions In Modern problems of pharmacology and search for new medicines; Goldsberg E.D., Ed.; Tomsk State University Press: Tomsk, USSR, 1986; Volume 2, pp. 58–60.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Adams, P. B., S. Lawson, A. Sanigorski, et A. J. Sinclair. 1996. « Arachidonic Acid to Eicosapentaenoic Acid Ratio in Blood Correlates Positively with Clinical Symptoms of Depression ». *Lipids* 31 Suppl (mars): S157-161.

Akhondzadeh, Shahin, Hasan Fallah-Pour, Khosro Afkham, Amir-Hossein Jamshidi, et Farahnaz Khalighi-Cigaroudi. 2004. « Comparison of Crocus Sativus L. and Imipramine in the Treatment of Mild to Moderate Depression: A Pilot Double-Blind Randomized Trial [ISRCTN45683816] ». *BMC Complementary and Alternative Medicine* 4 (septembre): 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-4-12>.

Akhondzadeh, Shahin, Najaf Tahmacebi-Pour, Ahamad-Ali Noorbala, Homayoun Amini, Hassan Fallah-Pour, Amir-Hossein Jamshidi, et Mousa Khani. 2005. « Crocus Sativus L. in the Treatment of Mild to Moderate Depression: A Double-Blind, Randomized and Placebo-Controlled Trial ». *Phytotherapy Research: PTR* 19 (2): 148-51. <https://doi.org/10.1002/ptr.1647>.

Alabsi, Abdelrahman, Adel Charbel Khoudary, et Wassim Abdelwahed. 2016. « The Antidepressant Effect of L-Tyrosine-Loaded Nanoparticles: Behavioral Aspects ». *Annals of Neurosciences* 23 (2): 89-99. <https://doi.org/10.1159/000443575>.

Alpert, Jonathan E., George Papakostas, David Mischoulon, John J. Worthington, Timothy Petersen, Yasmin Mahal, Alana Burns, Teodoro Bottiglieri, Andrew A. Nierenberg, et Maurizio Fava. 2004. « S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) as an Adjunct for Resistant Major Depressive Disorder: An Open Trial Following Partial or Nonresponse to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors or Venlafaxine ». *Journal of Clinical Psychopharmacology* 24 (6): 661-64.

Anderson, R. J., K. E. Freedland, R. E. Clouse, et P. J. Lustman. 2001. « The Prevalence of Comorbid Depression in Adults with Diabetes: A Meta-Analysis ». *Diabetes Care* 24 (6): 1069-78.

Askari, Melanie S., Laura Helena Andrade, Alexandre Chiavegatto Filho, Camila Magalhães Silveira, Erica Siu, Yuan-Pang Wang, Maria Carmen Viana, et Silvia S. Martins. 2017. « Dual Burden of Chronic Physical Diseases and Anxiety/Mood Disorders among São Paulo Megacity Mental Health Survey Sample, Brazil ». *Journal of Affective Disorders* 220 (octobre): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.027>.

Banerjee, Ritabrata, Somoday Hazra, Anup Kumar Ghosh, et Amal Chandra Mondal. 2014. « Chronic Administration of Bacopa Monniera Increases BDNF Protein and mRNA Expressions: A Study in Chronic Unpredictable Stress Induced Animal Model of Depression ». *Psychiatry Investigation* 11 (3): 297-306. <https://doi.org/10.4306/pi.2014.11.3.297>.

Blankfield, Adele. 2012. « A Brief Historic Overview of Clinical Disorders Associated with Tryptophan: The Relevance to Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Fibromyalgia (FM) ». *International Journal of Tryptophan Research: IJTR* 5 (septembre): 27-32. <https://doi.org/10.4137/IJTR.S10085>.

Bloch, M. H., et J. Hannestad. 2012. « Omega-3 Fatty Acids for the Treatment of Depression: Systematic Review and Meta-Analysis ». *Molecular Psychiatry* 17 (12): 1272-82. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.100>.

Bressa, G. M. 1994. « S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) as Antidepressant: Meta-Analysis of Clinical Studies ». *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum* 154: 7-14.

Calabrese, Carlo, William L. Gregory, Michael Leo, Dale Kraemer, Kerry Bone, et Barry Oken. 2008. « Effects of a Standardized Bacopa monnieri Extract on Cognitive Performance, Anxiety, and Depression in the Elderly: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 14 (6): 707-13. <https://doi.org/10.1089/acm.2008.0018>.

Caletti, Greice, Danielly B. Olguins, Elis F. Pedrollo, Helena M. T. Barros, et Rosane Gomez. 2012. « Antidepressant Effect of Taurine in Diabetic Rats ». *Amino Acids* 43 (4): 1525-33. <https://doi.org/10.1007/s00726-012-1226-x>.

Carney, M. W. P. 1990. « Vitamin Deficiency and Mental Symptoms ». *The British Journal of Psychiatry* 156 (6): 878-82. <https://doi.org/10.1192/bjp.156.6.878>.

Carney, M. W., et B. F. Sheffield. 1978. « Serum Folic Acid and B12 in 272 Psychiatric In-Patients ». *Psychological Medicine* 8 (1): 139-44.

Cawley, Elizabeth I., Sarah Park, Marije aan het Rot, Kimberley Sancton, Chawki Benkelfat, Simon N. Young, Diane B. Boivin, et Marco Leyton. 2013. « Dopamine and light: dissecting effects on mood and motivational states in women with subsyndromal seasonal affective disorder ». *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN* 38 (6): 388-97. <https://doi.org/10.1503/jpn.120181>.

Coppen, Alec, et Christina Bolander-Gouaille. 2005. « Treatment of Depression: Time to Consider Folic Acid and Vitamin B12 ». *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)* 19 (1): 59-65. <https://doi.org/10.1177/0269881105048899>.

Darbinyan, V., G. Aslanyan, E. Amroyan, E. Gabrielyan, C. Malmström, et A. Panossian. 2007. « Clinical Trial of Rhodiola Rosea L. Extract SHR-5 in the Treatment of Mild to Moderate Depression ». *Nordic Journal of Psychiatry* 61 (5): 343-48. <https://doi.org/10.1080/08039480701643290>.

Detanico, Bernardo C., Angelo L. Piato, Jennifer J. Freitas, Francisco L. Lhullier, Maria P. Hidalgo, Wolney Caumo, et Elaine Elisabetsky. 2009. « Antidepressant-like Effects of Melatonin in the Mouse Chronic Mild Stress Model ». *European Journal of Pharmacology* 607 (1-3): 121-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.02.037>.

Dethe, Shekhar, M. Deepak, et Amit Agarwal. 2016. « Elucidation of Molecular Mechanism(s) of Cognition Enhancing Activity of Bacominde®: A Standardized Extract of Bacopa Monnieri ». *Pharmacognosy Magazine* 12 (Suppl 4): S482-87. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.191464>.

Edwards, R., M. Peet, J. Shay, et D. Horrobin. 1998. « Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Levels in the Diet and in Red Blood Cell Membranes of Depressed Patients ». *Journal of Affective Disorders* 48 (2-3): 149-55.

Fernstrom, J. D., R. J. Wurtman, B. Hammarstrom-Wiklund, W. M. Rand, H. N. Munro, et C. S. Davidson. 1979. « Diurnal Variations in Plasma Concentrations of Tryptophan, Tyrosine, and Other Neutral Amino Acids: Effect of Dietary Protein Intake ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 32 (9): 1912-22.

Georgiadou, G., P. A. Tarantilis, et N. Pitsikas. 2012. « Effects of the Active Constituents of Crocus Sativus L., Crocins, in an Animal Model of Obsessive-Compulsive Disorder ». *Neuroscience Letters* 528 (1): 27-30. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.08.081>.

Ghadirian, A. M., B. E. Murphy, et M. J. Gendron. 1998. « Efficacy of Light versus Tryptophan Therapy in Seasonal Affective Disorder ». *Journal of Affective Disorders* 50 (1): 23-27.

Ghasemi, T., K. Abnous, F. Vahdati, S. Mehri, B. M. Razavi, et H. Hosseinzadeh. 2015. « Antidepressant Effect of Crocus Sativus Aqueous Extract and Its Effect on CREB, BDNF, and VGF Transcript and Protein Levels in Rat Hippocampus ». *Drug Research* 65 (7): 337-43. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371876>.

Gilbert, Jo-Anne, Denis R. Joanisse, Jean-Philippe Chaput, Pierre Miegueu, Katherine Cianflone, Natalie Alm eras, et Angelo Tremblay. 2011. « Milk Supplementation Facilitates Appetite Control in Obese Women during Weight Loss: A Randomised, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *British Journal of Nutrition* 105 (1): 133-43. <https://doi.org/10.1017/S0007114510003119>.

Grosso, Giuseppe, Andrzej Pajak, Stefano Marventano, Sabrina Castellano, Fabio Galvano, Claudio Bucolo, Filippo Drago, et Filippo Caraci. 2014. « Role of Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Depressive Disorders: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials ». *PLoS ONE* 9 (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096905>.

Harrer, G., U. Schmidt, U. Kuhn, et A. Biller. 1999. « Comparison of Equivalence between the St. John's Wort Extract LoHyp-57 and Fluoxetine ». *Arzneimittel-Forschung* 49 (4): 289-96. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300417>.

Hashizume, N., et M. Mori. 1990. « An Analysis of Hypermagnesemia and Hypomagnesemia ». *Japanese Journal of Medicine* 29 (4): 368-72.

Hellhammer, J., E. Fries, C. Buss, V. Engert, A. Tuch, D. Rutenberg, et D. Hellhammer. 2004. « Effects of Soy Lecithin Phosphatidic Acid and Phosphatidylserine Complex (PAS) on the Endocrine and Psychological Responses to Mental Stress ». *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 7 (2): 119-26. <https://doi.org/10.1080/10253890410001728379>.

Hibbeln, J. R. 1998. « Fish Consumption and Major Depression ». *Lancet (London, England)* 351 (9110): 1213. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79168-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79168-6).

Hoffmire, Claire A., Robert C. Block, Kelly Thevenet-Morrison, et Edwin van Wijngaarden. 2012. « Associations between Omega-3 Poly-Unsaturated Fatty Acids from Fish Consumption and Severity of Depressive Symptoms: An Analysis of the 2005-2008 National Health and Nutrition Examination Survey ». *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* 86 (4-5): 155-60. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2012.03.003>.

Hosseinzadeh, Hossein, et Nahid B. Noraei. 2009. « Anxiolytic and Hypnotic Effect of Crocus Sativus Aqueous Extract and Its Constituents, Crocin and Safranal, in Mice ». *Phytotherapy Research: PTR* 23 (6): 768-74. <https://doi.org/10.1002/ptr.2597>.

Hvas, Anne-Mette, Svend Juul, Per Bech, et Ebba Nexø. 2004. « Vitamin B6 Level Is Associated with Symptoms of Depression ». *Psychotherapy and Psychosomatics* 73 (6): 340-43. <https://doi.org/10.1159/000080386>.

Iovieno, Nadia, Elizabeth D. Dalton, Maurizio Fava, et David Mischoulon. 2011. « Second-Tier Natural Antidepressants: Review and Critique ». *Journal of Affective Disorders* 130 (3): 343-57. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.06.010>.

Jangid, Purushottam, Prerna Malik, Priti Singh, Minakshi Sharma, et Anil Kumar D. Gulia. 2013a. « Comparative Study of Efficacy of L-5-Hydroxytryptophan and Fluoxetine in Patients Presenting with First Depressive Episode ». *Asian Journal of Psychiatry* 6 (1): 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.05.011>.

———. 2013b. « Comparative Study of Efficacy of L-5-Hydroxytryptophan and Fluoxetine in Patients Presenting with First Depressive Episode ». *Asian Journal of Psychiatry* 6 (1): 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2012.05.011>.

Kasper, Siegfried, Filippo Caraci, Bruno Forti, Filippo Drago, et Eugenio Aguglia. 2010. « Efficacy and Tolerability of Hypericum Extract for the Treatment of Mild to Moderate Depression ». *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 20 (11): 747-65. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.07.005>.

Katon, Wayne J. 2011. « Epidemiology and Treatment of Depression in Patients with Chronic Medical Illness ». *Dialogues in Clinical Neuroscience* 13 (1): 7-23.

Kaye, W. H., K. A. Gendall, M. H. Fernstrom, J. D. Fernstrom, C. W. McConaha, et T. E. Weltzin. 2000. « Effects of Acute Tryptophan Depletion on Mood in Bulimia Nervosa ». *Biological Psychiatry* 47 (2): 151-57.

Kious, Brent M., Hana Sabic, Young-Hoon Sung, Douglas G. Kondo, et Perry Renshaw. 2017. « An Open-Label Pilot Study of Combined Augmentation With Creatine Monohydrate and 5-Hydroxytryptophan for Selective Serotonin Reuptake Inhibitor- or Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor-Resistant Depression in Adult Women ». *Journal of Clinical Psychopharmacology*, août. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000754>.

Komori, Teruhisa. 2015. « The Effects of Phosphatidylserine and Omega-3 Fatty Acid-Containing Supplement on Late Life Depression ». *Mental Illness* 7 (1). <https://doi.org/10.4081/mi.2015.5647>.

Lafourcade, Mathieu, Thomas Larrieu, Susana Mato, Anais Duffaud, Marja Sepers, Isabelle Matias, Veronique De Smedt-Peyrusse, et al. 2011. « Nutritional Omega-3 Deficiency Abolishes Endocannabinoid-Mediated Neuronal Functions ». *Nature Neuroscience* 14 (3): 345-50. <https://doi.org/10.1038/nn.2736>.

Lai, Jun S., Sarah Hiles, Alessandra Bisquera, Alexis J. Hure, Mark McEvoy, et John Attia. 2014. « A Systematic Review and Meta-Analysis of Dietary Patterns and Depression in Community-Dwelling Adults ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 99 (1): 181-97. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069880>.

Lam, R. W., R. D. Levitan, E. M. Tam, L. N. Yatham, S. Lamoureux, et A. P. Zis. 1997. « L-Tryptophan Augmentation of Light Therapy in Patients with Seasonal Affective Disorder ». *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 42 (3): 303-6. <https://doi.org/10.1177/070674379704200309>.

Lamers, Yvonne, Reinhild Prinz-Langenohl, Rudolf Moser, et Klaus Pietrzik. 2004. « Supplementation with [6S]-5-Methyltetrahydrofolate or Folic Acid Equally Reduces Plasma Total Homocysteine Concentrations in Healthy Women ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 79 (3): 473-78.

Lien, Lars, Nanna Lien, Sonja Heyerdahl, Magne Thoresen, et Espen Bjertness. 2006. « Consumption of Soft Drinks and Hyperactivity, Mental Distress, and Conduct Problems Among Adolescents in Oslo, Norway ». *American Journal of Public Health* 96 (10): 1815-20. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059477>.

Linde, Klaus, Michael M. Berner, et Levente Kriston. 2008. « St John's Wort for Major Depression ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 4 (octobre): CD000448. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000448.pub3>.

Liu, J., S. J. Clough, et M. L. Dubocovich. 2017. « Role of the MT1 and MT2 Melatonin Receptors in Mediating Depressive- and Anxiety-like Behaviors in C3H/HeN Mice ». *Genes, Brain, and Behavior* 16 (5): 546-53. <https://doi.org/10.1111/gbb.12369>.

Lyon, Michael R., Mahendra P. Kapoor, et Lekh R. Juneja. 2011. « The Effects of L-Theanine (Suntheanine®) on Objective Sleep Quality in Boys with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial ». *Alternative Medicine Review: A Journal of Clinical Therapeutic* 16 (4): 348-54.

Madsen, Michael Tvilling, Anders Isbrand, Ulla Overgaard Andersen, Lars Juel Andersen, Mustafa Taskiran, Erik Simonsen, et Ismail Gögenur. 2017. « The Effect of MELatonin on Depressive Symptoms, Anxiety, Circadian and Sleep Disturbances in Patients after Acute Coronary Syndrome (MEDACIS): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial ». *Trials* 18 (1): 81. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1806-x>.

Maes, M., E. Vandoolaeghe, H. Neels, P. Demedts, A. Wauters, H. Y. Meltzer, C. Altamura, et R. Desnyder. 1997. « Lower Serum Zinc in Major Depression Is a Sensitive Marker of Treatment Resistance and of the Immune/Inflammatory Response in That Illness ». *Biological Psychiatry* 42 (5): 349-58. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00365-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00365-4).

Maggioni, M., G. B. Picotti, G. P. Bondiolotti, A. Panerai, T. Cenacchi, P. Nobile, et F. Brambilla. 1990. « Effects of Phosphatidylserine Therapy in Geriatric Patients with Depressive Disorders ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 81 (3): 265-70.

Marangell, Lauren B., James M. Martinez, Holly A. Zboyan, Barbara Kertz, H. Florence Seung Kim, et Lucy J. Puryear. 2003. « A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid in the Treatment of Major Depression ». *The American Journal of Psychiatry* 160 (5): 996-98. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.5.996>.

Martins, Julian G. 2009. « EPA but Not DHA Appears to Be Responsible for the Efficacy of Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation in Depression: Evidence from a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *Journal of the American College of Nutrition* 28 (5): 525-42.

Mato, José M, M Luz Martínez-Chantar, et Shelly C Lu. 2013. « S-adenosylmethionine metabolism and liver disease ». *Annals of hepatology* 12 (2): 183-89.

McGrath, R. E., B. Buckwald, et E. V. Resnick. 1990. « The Effect of L-Tryptophan on Seasonal Affective Disorder ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 51 (4): 162-63.

McLoughlin, I. J., et J. S. Hodge. 1990. « Zinc in Depressive Disorder ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 82 (6): 451-53.

Miclo, L., E. Perrin, A. Driou, V. Papadopoulos, N. Boujrad, R. Vanderesse, J. F. Boudier, D. Desor, G. Linden, et J. L. Gaillard. 2001. « Characterization of Alpha-Casozepine, a Tryptic Peptide from Bovine Alpha(S1)-Casein with Benzodiazepine-like Activity ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 15 (10): 1780-82.

Mikkelsen, Kathleen, Lily Stojanovska, et Vasso Apostolopoulos. 2016. « The Effects of Vitamin B in Depression ». *Current Medicinal Chemistry* 23 (38): 4317-37.

Młyniec, Katarzyna. 2015. « Zinc in the Glutamatergic Theory of Depression ». *Current Neuropharmacology* 13 (4): 505-13. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666150115220617>.

Mocking, R. J. T., I. Harmsen, J. Assies, M. W. J. Koeter, H. G. Ruhé, et A. H. Schene. 2016. « Meta-Analysis and Meta-Regression of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation for Major Depressive Disorder ». *Translational Psychiatry* 6 (mars): e756. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.29>.

Moskowitz, Deborah S., Gilbert Pinard, David C. Zuroff, Lawrence Annable, et Simon N. Young. 2003. « Tryptophan, Serotonin and Human Social Behavior ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 527: 215-24.

Mouret, J., P. Lemoine, M. P. Minuit, et N. Robelin. 1988. « [L-tyrosine cures,

immediate and long term, dopamine-dependent depressions. Clinical and polygraphic studies] ». *Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie* 306 (3): 93-98.

Mozaffari-Khosravi, Hassan, Mojtaba Yassini-Ardakani, Mohsen Karamati, et Seyedeh-Elaheh Shariati-Bafghi. 2013. « Eicosapentaenoic Acid versus Docosahexaenoic Acid in Mild-to-Moderate Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 23 (7): 636-44. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.08.003>.

Nemets, Boris, Ziva Stahl, et R. H. Belmaker. 2002. « Addition of Omega-3 Fatty Acid to Maintenance Medication Treatment for Recurrent Unipolar Depressive Disorder ». *The American Journal of Psychiatry* 159 (3): 477-79. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.477>.

Noorbala, A. A., S. Akhondzadeh, N. Tahmacebi-Pour, et A. H. Jamshidi. 2005. « Hydro-Alcoholic Extract of Crocus Sativus L. versus Fluoxetine in the Treatment of Mild to Moderate Depression: A Double-Blind, Randomized Pilot Trial ». *Journal of Ethnopharmacology* 97 (2): 281-84. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.11.004>.

Pancheri, Paolo, Pierluigi Scapicchio, et Roberto Delle Chiaie. 2002. « A Double-Blind, Randomized Parallel-Group, Efficacy and Safety Study of Intramuscular S-Adenosyl-L-Methionine 1,4-Butanedisulphonate (SAME) versus Imipramine in Patients with Major Depressive Disorder ». *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 5 (4): 287-94. <https://doi.org/10.1017/S1461145702003085>.

Panossian, A., et H. Wagner. 2005. « Stimulating Effect of Adaptogens: An Overview with Particular Reference to Their Efficacy Following Single Dose Administration ». *Phytotherapy Research: PTR* 19 (10): 819-38. <https://doi.org/10.1002/ptr.1751>.

Papakostas, George I., Clair F. Cassiello, et Nadia Iovieno. 2012. « Folate and S-Adenosylmethionine for Major Depressive Disorder ». *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 57 (7): 406-13. <https://doi.org/10.1177/070674371205700703>.

Peet, Malcolm, et David F. Horrobin. 2002. « A Dose-Ranging Study of the Effects of Ethyl-Eicosapentaenoate in Patients with Ongoing Depression despite

Apparently Adequate Treatment with Standard Drugs ». *Archives of General Psychiatry* 59 (10): 913-19.

Perfumi, Marina, et Laura Mattioli. 2007. « Adaptogenic and Central Nervous System Effects of Single Doses of 3% Rosavin and 1% Salidroside Rhodiola Rosea L. Extract in Mice ». *Phytotherapy Research: PTR* 21 (1): 37-43. <https://doi.org/10.1002/ptr.2013>.

Poma, Anna, Gabriella Fontecchio, Giuseppe Carlucci, et Giuseppe Chichiriccò. 2012. « Anti-Inflammatory Properties of Drugs from Saffron Crocus ». *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* 11 (1): 37-51.

Rabkin, Judith G., Martin C. McElhiney, Richard Rabkin, Patrick J. McGrath, et Stephen J. Ferrando. 2006. « Placebo-Controlled Trial of Dehydroepiandrosterone (DHEA) for Treatment of Nonmajor Depression in Patients with HIV/AIDS ». *The American Journal of Psychiatry* 163 (1): 59-66. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.59>.

Ramos, Marisa I., Lindsay H. Allen, Mary N. Haan, Ralph Green, et Joshua W. Miller. 2004. « Plasma Folate Concentrations Are Associated with Depressive Symptoms in Elderly Latina Women despite Folic Acid Fortification ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 80 (4): 1024-28.

Ranjbar, Elham, Masoumeh Sabet Kasaei, Minoo Mohammad-Shirazi, Javad Nasrollahzadeh, Bahram Rashidkhani, Jamal Shams, Seyed-Ali Mostafavi, et Mohammad Reza Mohammadi. 2013. « Effects of Zinc Supplementation in Patients with Major Depression: A Randomized Clinical Trial ». *Iranian Journal of Psychiatry* 8 (2): 73-79.

Robinson, Oliver J., et Barbara J. Sahakian. 2009. « Acute tryptophan depletion evokes negative mood in healthy females who have previously experienced concurrent negative mood and tryptophan depletion ». *Psychopharmacology* 205 (2): 227-35. <https://doi.org/10.1007/s00213-009-1533-4>.

Rutjes, Anne Ws, Eveline Nuesch, Stephan Reichenbach, et Peter Jüni. 2009. « S-Adenosylmethionine for Osteoarthritis of the Knee or Hip ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 4 (octobre): CD007321. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007321.pub2>.

Sairam, K., M. Dorababu, R. K. Goel, et S. K. Bhattacharya. 2002. « Antidepressant activity of standardized extract of *Bacopa monniera* in experimental models of depression in rats ». *Phytomedicine* 9 (3): 207-11. <https://doi.org/10.1078/0944-7113-00116>.

Samarghandian, Saeed, Abasalt Borji, Mohammad Bagher Delkhosh, et Fariborz Samini. 2013. « Safranin Treatment Improves Hyperglycemia, Hyperlipidemia and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats ». *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences: A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques* 16 (2): 352-62.

Sánchez-Villegas, A., J. Doreste, J. Schlatter, J. Pla, M. Bes-Rastrollo, et M. A. Martínez-González. 2009. « Association between Folate, Vitamin B(6) and Vitamin B(12) Intake and Depression in the SUN Cohort Study ». *Journal of Human Nutrition and Dietetics: The Official Journal of the British Dietetic Association* 22 (2): 122-33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2008.00931.x>.

Sánchez-Villegas, Almudena, Estefania Toledo, Jokin de Irala, Miguel Ruiz-Canela, Jorge Pla-Vidal, et Miguel A. Martínez-González. 2012. « Fast-Food and Commercial Baked Goods Consumption and the Risk of Depression ». *Public Health Nutrition* 15 (3): 424-32. <https://doi.org/10.1017/S1368980011001856>.

Schmidt, Peter J., Robert C. Daly, Miki Bloch, Mark J. Smith, Merry A. Danaceau, Linda Simpson St Clair, Jean H. Murphy, Nazli Haq, et David R. Rubinow. 2005. « Dehydroepiandrosterone Monotherapy in Midlife-Onset Major and Minor Depression ». *Archives of General Psychiatry* 62 (2): 154-62. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.2.154>.

Seung Kim, H. F., E. J. Weeber, J. D. Sweatt, A. L. Stoll, et L. B. Marangell. 2001. « Inhibitory Effects of Omega-3 Fatty Acids on Protein Kinase C Activity in Vitro ». *Molecular Psychiatry* 6 (2): 246-48. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000837>.

Souza-Teodoro, Luis H, Cesar de Oliveira, Kate Walters, et Livia A Carvalho. 2016. « Higher serum dehydroepiandrosterone sulfate protects against the onset of depression in the elderly: Findings from the English Longitudinal Study of Aging (ELSA) ». *Psychoneuroendocrinology* 64 (février): 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.11.005>.

Sowa-Kućma, Magdalena, Beata Legutko, Bernadeta Szewczyk, Kinga Novak, Paweł Znojek, Ewa Poleszak, Mariusz Papp, Andrzej Pilc, et Gabriel Nowak. 2008. « Antidepressant-like Activity of Zinc: Further Behavioral and Molecular Evidence ». *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 115 (12): 1621-28. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0115-7>.

Spasov, A. A., G. K. Wikman, V. B. Mandrikov, I. A. Mironova, et V. V. Neumoin. 2000. « A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of the Stimulating and Adaptogenic Effect of Rhodiola Rosea SHR-5 Extract on the Fatigue of Students Caused by Stress during an Examination Period with a Repeated Low-Dose Regimen ». *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 7 (2): 85-89. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(00\)80078-1](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(00)80078-1).

Stanisławska, M., M. Szkup-Jabłońska, A. Jurczak, S. Wieder-Huszla, A. Samochowiec, A. Jasiewicz, I. Noceń, et al. 2014. « The Severity of Depressive Symptoms vs. Serum Mg and Zn Levels in Postmenopausal Women ». *Biological Trace Element Research* 157 (1): 30-35. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9866-6>.

Styczeń, Krzysztof, Magdalena Sowa-Kućma, Marcin Siwek, Dominika Dudek, Witold Reczyński, Bernadeta Szewczyk, Paulina Misztak, Roman Topór-Mądry, Włodzimierz Opoka, et Gabriel Nowak. 2017a. « The serum zinc concentration as a potential biological marker in patients with major depressive disorder ». *Metabolic Brain Disease* 32 (1): 97-103. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9888-9>.

———. 2017b. « The serum zinc concentration as a potential biological marker in patients with major depressive disorder ». *Metabolic Brain Disease* 32 (1): 97-103. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9888-9>.

Tanskanen, A., J. R. Hibbeln, J. Tuomilehto, A. Uutela, A. Haukkala, H. Viinamäki, J. Lehtonen, et E. Vartiainen. 2001. « Fish Consumption and Depressive Symptoms in the General Population in Finland ». *Psychiatric Services (Washington, D.C.)* 52 (4): 529-31. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.4.529>.

Tarleton, Emily K., Benjamin Littenberg, Charles D. MacLean, Amanda G. Kennedy, et Christopher Daley. 2017. « Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial ». *PLoS ONE* 12 (6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067>.

Tolmunen, Tommi, Jukka Hintikka, Anu Ruusunen, Sari Voutilainen, Antti Tanskanen, Veli-Pekka Valkonen, Heimo Viinamäki, George A. Kaplan, et Jukka T. Salonen. 2004. « Dietary Folate and the Risk of Depression in Finnish Middle-Aged Men. A Prospective Follow-up Study ». *Psychotherapy and Psychosomatics* 73 (6): 334-39. <https://doi.org/10.1159/000080385>.

Toyoda, Atsushi, et Wataru Iio. 2013. « Antidepressant-like Effect of Chronic Taurine Administration and Its Hippocampal Signal Transduction in Rats ». *Advances in Experimental Medicine and Biology* 775: 29-43. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6130-2\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6130-2_3).

Uebelhack, Ralf, Joerg Gruenwald, Hans-Joachim Graubaum, et Regina Busch. 2004. « Efficacy and Tolerability of Hypericum Extract STW 3-VI in Patients with Moderate Depression: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial ». *Advances in Therapy* 21 (4): 265-75.

Weissman, M. M., R. C. Bland, G. J. Canino, C. Faravelli, S. Greenwald, H. G. Hwu, P. R. Joyce, et al. 1996. « Cross-National Epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder ». *JAMA* 276 (4): 293-99.

Weltzin, T. E., J. D. Fernstrom, C. McConaha, et W. H. Kaye. 1994. « Acute Tryptophan Depletion in Bulimia: Effects on Large Neutral Amino Acids ». *Biological Psychiatry* 35 (6): 388-97.

Williams, Anna-Leila, Anne Cotter, Alyse Sabina, Christine Girard, Jonathan Goodman, et David L. Katz. 2005. « The Role for Vitamin B-6 as Treatment for Depression: A Systematic Review ». *Family Practice* 22 (5): 532-37. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmi040>.

Woelk, Helmut. 2000. « Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial ». *BMJ: British Medical Journal* 321 (7260): 536-39.

Yamada, Takashi, Takehiko Terashima, Tsutomu Okubo, Lekh Raj Juneja, et Hidehiko Yokogoshi. 2005. « Effects of Theanine, L-Glutamylethylamide, on Neurotransmitter Release and Its Relationship with Glutamic Acid Neurotransmission ». *Nutritional Neuroscience* 8 (4): 219-26. <https://doi.org/10.1080/10284150500170799>.

Young, S. N. 1996. « Behavioral Effects of Dietary Neurotransmitter Precursors: Basic and Clinical Aspects ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 20 (2): 313-23.

Zahedi, Hoda, Roya Kelishadi, Ramin Heshmat, Mohammad Esmail Motlagh, Shirin Hasani Ranjbar, Gelayol Ardalan, Moloud Payab, et al. 2014. « Association between Junk Food Consumption and Mental Health in a National Sample of Iranian Children and Adolescents: The CASPIAN-IV Study ». *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 30 (11-12): 1391-97. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.04.014>.

Zahra, J., T. Ford, et D. Jodrell. 2014. « Cross-Sectional Survey of Daily Junk Food Consumption, Irregular Eating, Mental and Physical Health and Parenting Style of British Secondary School Children ». *Child: Care, Health and Development* 40 (4): 481-91. <https://doi.org/10.1111/cch.12068>.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Questionnaire échelle de Hamilton (HDRS)

<b>1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)</b> - La plupart du temps 3 - Souvent 2 - De temps en temps 1 - Jamais 0	<b>9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué</b> - Jamais 0 - Parfois 1 - Assez souvent 2 - Très souvent 3
<b>2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois</b> - Oui, tout autant 0 - Pas autant 1 - Un peu seulement 2 - Presque plus 3	<b>10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence</b> - Plus du tout 3 - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2 - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1 - J'y prête autant d'attention que par le passé 0
<b>3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver</b> - Oui, très nettement 3 - Oui, mais ce n'est pas trop grave 2 - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1 - Pas du tout 0	<b>11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place</b> - Oui, c'est tout à fait le cas 3 - Un peu 2 - Pas tellement 1 - Pas du tout 0
<b>4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses</b> - Autant que par le passé 0 - Plus autant qu'avant 1 - Vraiment moins qu'avant 2 - Plus du tout 3	<b>12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses</b> - Autant qu'avant 0 - Un peu moins qu'avant 1 - Bien moins qu'avant 2 - Presque jamais 3
<b>5. Je me fais du souci</b> - Très souvent 3 - Assez souvent 2 - Occasionnellement 1 - Très occasionnellement 0	<b>13. J'éprouve des sensations soudaines de panique</b> - Vraiment très souvent 3 - Assez souvent 2 - Pas très souvent 1 - Jamais 0
<b>6. Je suis de bonne humeur</b> - Jamais 3 - Rarement 2 - Assez souvent 1 - La plupart du temps 0	<b>14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision</b> - Souvent 0 - Parfois 1 - Rarement 2 - Très rarement 3
<b>7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)</b> - Oui, quoi qu'il arrive 0 - Oui, en général 1 - Rarement 2 - Jamais 3	
<b>8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti</b> - Presque toujours 3 - Très souvent 2 - Parfois 1 - Jamais 0	

## Annexe 2 : Questionnaire échelle de Montgomery (MADRS)

**Cette échelle est très utilisée pour mesurer les changements apportés par le traitement de la dépression. Elle évalue la gravité des symptômes dans des domaines très variés tels que l'humeur, le sommeil et l'appétit, la fatigue physique et psychique et les idées de suicide.**

### **1. Tristesse apparente:**

*Représente l'abattement, la morosité, et le désespoir (plus que lors d'une phase passagère d'humeur maussade), reflétés dans le discours, l'expression du visage, et la posture. Cotez selon la profondeur et l'incapacité de s'égayer.*

- 0 = Pas de tristesse.
- 2 = A l'air absent mais s'illumine sans difficulté.
- 4 = Paraît triste et malheureux (malheureuse) la plupart du temps.
- 6 = A constamment l'air misérable. Extrêmement abattu(e).

### **2. Tristesse décrite:**

*Représente les descriptions d'humeurs dépressives, sans prendre en compte le fait qu'elles se reflètent ou non sur l'apparence. Cela comprend l'humeur maussade, l'abattement et le sentiment d'être au-delà d'une aide possible et sans espoir.*

- 0 = Tristesse occasionnelle dans la gestion des circonstances.
- 2 = Triste ou morose mais la personne s'égaye sans difficultés.
- 4 = Sensations insidieuses de tristesse et de morosité. L'humeur est toujours influencée par des circonstances extérieures.
- 6 = Tristesse continue ou invariante, sensation de misère ou de découragement.

### **3. Tension intérieure:**

*Représente des sensations d'inconfort mal défini, irascibilité, bouillonnement intérieur, tension mentale qui monte en panique, en effroi, ou en angoisse. Cotez selon l'intensité, la fréquence, la durée et le besoin d'être rassuré(e).*

- 0 = Placide. Seulement quelques tensions passagères.
- 2 = Sentiments occasionnels d'irascibilité et d'inconfort mal défini.
- 4 = Sensation continue de tension intérieure ou panique intermittente que le/la patient(e) ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
- 6 = Effroi ou angoisse incessants. Panique irrésistible.

### **4. Sommeil réduit:**

*Représente un vécu de durée ou de profondeur du sommeil réduits en comparaison avec le rythme habituel du/de la patient(e) quand il/elle se sent bien.*

- 0 = Dort comme d'habitude.
- 2 = Petite difficulté à l'endormissement ou quantité du sommeil légèrement réduite, sommeil un peu allégé, quelque peu moins réparateur.
- 4 = Rigidité ou résistance au sommeil modérées.
- 6 = Sommeil réduit ou interrompu pendant au moins 2 heures.

### **5. Appétit réduit:**

*Représente la sensation d'une perte d'appétit comparé à celui de la personne quand elle va bien. Cotez par perte d'envie pour les aliments ou par le besoin de se forcer pour manger.*

- 0 = Appétit normal ou augmenté.
- 2 = Appétit légèrement réduit.
- 4 = Pas d'appétit. Les aliments n'ont pas de goût.
- 6 = Doit être persuadé(e) de seulement manger.

## **6. Difficultés de concentration:**

*Représente la difficulté de rassembler ses pensées jusqu'à un manque de concentration incapacitant. Cotez selon l'intensité, la fréquence, et le degré d'incapacité produit.*

- 0 = Pas de difficultés à se concentrer.
- 2 = Difficultés occasionnelles à rassembler ses idées.
- 4 = Difficultés pour se concentrer avec capacité réduite à lire ou à tenir une conversation.
- 6 = Incapable de lire ou de converser sans grande difficulté.

## **7. Lassitude:**

*Représente la difficulté à démarrer, ou la lenteur à initier et à effectuer des activités de la vie quotidienne.*

- 0 = Presque pas de difficultés à démarrer. Pas de mollesse.
- 2 = Difficultés à commencer des activités.
- 4 = Difficultés à commencer de simples activités de routine qui se font avec effort.
- 6 = Lassitude complète. Incapable de faire quoi que ce soit sans aide.

## **8. Incapacité à ressentir:**

*Représente le vécu subjectif d'un intérêt réduit pour l'environnement, ou pour des activités qui, normalement, procurent du plaisir. La capacité à réagir avec les émotions adéquates aux circonstances ou aux gens est réduite.*

- 0 = Intérêt normal pour son environnement et les gens.
- 2 = Capacité réduite à prendre du plaisir à ses centres d'intérêt habituels.
- 4 = Perte d'intérêt pour son environnement. Perte de sentiments pour ses amis et connaissances.
- 6 = Sensation d'être émotionnellement paralysé, incapacité à ressentir de la colère, du chagrin ou du plaisir et échec total ou même douloureux à ressentir quoi que ce soit pour des parents proches et amis.

## **9. Pensées pessimistes:**

*Représente des sentiments de culpabilité, d'infériorité, d'autocritique, sensation d'être immoral, de remords et de ruine.*

- 0 = Pas de pensées pessimistes.
- 2 = Sensations d'échec fluctuantes, autocritique ou dépréciation de soi.
- 4 = Auto-accusations persistantes, ou idées de culpabilité ou de faute encore rationnelles. De plus en plus pessimiste vis-à-vis du futur.
- 6 = Illusions de ruine, de remords, de faute irréparable. Auto-accusations absurdes et inébranlables.

## **10. Pensées suicidaires:**

*Représente le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, qu'une mort naturelle serait la bienvenue, des pensées suicidaires et la préparation de l'acte de suicide. (Les tentatives de suicide ne devraient pas influencer la cotation par elles-mêmes).*

- 0 = Aime la vie ou la prend comme elle vient.
- 2 = Las de la vie. Pensées suicidaires seulement passagères.
- 4 = Pense qu'il vaudrait mieux qu'il/elle soit mort(e). Les pensées suicidaires sont habituelles, et le suicide considéré comme une solution éventuelle, mais sans plan ou intention particulière.
- 6 = Plans explicites de suicide pour la prochaine occasion. Préparation active pour le suicide.

### Annexe 3 : Questionnaire échelle de Beck (BDI), forme abrégée à 13 items

Instructions	
Ce questionnaire comporte plusieurs séries de quatre propositions. Pour chaque série, lisez les quatre propositions, puis choisissez celle qui décrit le mieux votre état actuel.	
Entourez le numéro qui correspond à la proposition choisie. Si, dans une série, plusieurs propositions vous paraissent convenir, entourez les numéros correspondants.	
<hr/>	
A.	Je ne me sens pas triste. <b>0</b>
	Je me sens cafardeux ou triste. <b>1</b>
	Je me sens tout le temps cafardeux ou triste, et je n'arrive pas à en sortir. <b>2</b>
	Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter. <b>3</b>
<hr/>	
B.	Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir. <b>0</b>
	J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir. <b>1</b>
	Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer. <b>2</b>
	Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer. <b>3</b>
<hr/>	
C.	Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie. <b>0</b>
	J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens. <b>1</b>
	Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs. <b>2</b>
	J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants). <b>3</b>
<hr/>	
D.	Je ne me sens pas particulièrement insatisfait. <b>0</b>
	Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances. <b>1</b>
	Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit. <b>2</b>
	Je suis mécontent de tout. <b>3</b>
<hr/>	
E.	Je ne me sens pas coupable. <b>0</b>
	Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps. <b>1</b>
	Je me sens coupable. <b>2</b>
	Je me juge très mauvais, et j'ai l'impression que je ne vauds rien. <b>3</b>
<hr/>	
F.	Je ne suis pas déçu par moi-même. <b>0</b>
	Je suis déçu par moi-même. <b>1</b>
	Je me dégoûte moi-même. <b>2</b>
	Je me hais. <b>3</b>
<hr/>	
G.	Je ne pense pas à me faire du mal. <b>0</b>
	Je pense que la mort me libérerait. <b>1</b>
	J'ai des plans précis pour me suicider. <b>2</b>
	Si je le pouvais, je me tuerais. <b>3</b>
<hr/>	
H.	Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens. <b>0</b>
	Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois. <b>1</b>
	J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens, et j'ai peu de sentiments pour eux. <b>2</b>
	J'ai perdu tout intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement. <b>3</b>
<hr/>	
I.	Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume. <b>0</b>
	J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision. <b>1</b>
	J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions. <b>2</b>
	Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision. <b>3</b>
<hr/>	
J.	Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant. <b>0</b>
	J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux. <b>1</b>
	J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux. <b>2</b>
	J'ai l'impression d'être laid et repoussant. <b>3</b>
<hr/>	
K.	Je travaille aussi facilement qu'auparavant. <b>0</b>
	Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose. <b>1</b>
	Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit. <b>2</b>
	Je suis incapable de faire le moindre travail. <b>3</b>
<hr/>	
L.	Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude. <b>0</b>
	Je suis fatigué plus facilement que d'habitude. <b>1</b>
	Faire quoi que ce soit me fatigue. <b>2</b>
	Je suis incapable de faire le moindre travail. <b>3</b>
<hr/>	
M.	Mon appétit est toujours aussi bon. <b>0</b>
	Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude. <b>1</b>
	Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant. <b>2</b>
	Je n'ai plus du tout d'appétit. <b>3</b>

## Annexe 4 : Questionnaire échelle de Zung

Échelle d'auto-évaluation de la dépression de Zung	Rarement / jamais	Parfois	Souvent	La plupart du temps / des cas
1. Je me sens découragé et mélancolique.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Le matin est le moment où je me sens le mieux.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Je pleure ou j'ai le goût de pleurer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. J'ai de la difficulté à dormir la nuit.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Je mange moins qu'avant.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. La sexualité m'apporte du plaisir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Je remarque que je perds du poids.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. J'ai des problèmes de constipation.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Mon coeur bat plus rapidement qu'à l'habitude.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Je me fatigue sans raison apparente.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Mon esprit est aussi clair qu'à l'habitude.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Il m'est facile d'effectuer mes activités habituelles.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Je suis agité et ne peux rester en place.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. J'ai confiance en l'avenir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Je suis plus irritable qu'à l'habitude.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Il m'est facile de prendre des décisions.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Je me sens utile et apprécié.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Je mène une vie bien remplie.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Je crois que les autres seraient mieux si j'étais mort.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. J'aime toujours autant les choses que j'aimais.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## Annexe 5 : Questionnaire échelle de Calgary

<p><b>1. DEPRESSION :</b> Comment décririez-vous votre humeur au cours des deux dernières semaines ? Avez-vous pu demeurer assez joyeux(-se) ou est-ce que vous avez été très déprimé(e) ou démoralisé(e) ces derniers temps ? Durant les deux dernières semaines, combien de fois par jour vous êtes-vous senti(e) (ici, utilisez vos propres mots) ? Toute la journée ?</p>		<p><b>6. DEPRESSION MATINALE :</b> Lorsque vous vous êtes senti(e) déprimé(e) au cours des 2 dernières semaines, avez-vous remarqué que la dépression était pire à certains moments de la journée ?</p>	
0. Aucune		0. Aucune	Pas de dépression.
1. Limitée	Exprime une certaine tristesse ou un certain découragement lorsqu'on le/la questionne.	1. Limitée	Dépression présente mais sans variation diurne.
2. Modérée	Humeur dépressive distincte présente tous les jours et persistante pendant au moins 50 % du temps au cours des deux dernières semaines.	2. Modérée	Le sujet mentionne spontanément que la dépression est pire le matin.
3. Sévère	Humeur dépressive marquée persistant tous les jours plus de la moitié du temps et interférant avec le fonctionnement moteur et social normal.	3. Sévère	La dépression est nettement pire le matin, avec un fonctionnement perturbé qui s'améliore l'après-midi.
<p><b>2. DESESPOIR :</b> Comment imaginez-vous votre futur ? Est-ce que vous pouvez envisager un avenir pour vous ? Ou est-ce que la vie vous paraît plutôt sans espoir ? Est-ce que vous avez perdu espoir ou est-ce qu'il vous paraît y avoir encore des raisons d'essayer ?</p>		<p><b>7. REVEIL PRECOCE :</b> Vous réveillez-vous plus tôt le matin que vous le faites d'habitude ? Combien de fois par semaine cela vous arrive-t-il ?</p>	
0. Absent		0. Aucun	Pas de réveil précoce.
1. Léger	À certains moments, il/elle s'est senti(e) désespéré(e) au cours des deux dernières semaines mais il/elle maintient toujours un certain degré d'espoir pour l'avenir.	1. Occasionnel	Se réveille occasionnellement (jusqu'à 2 fois par semaine) une heure ou plus avant son heure de réveil habituelle ou l'heure de son réveil-matin.
2. Modéré	Sentiment persistant mais modéré de désespoir au cours de la dernière semaine. On peut cependant le/la persuader d'admettre la possibilité que les choses peuvent s'améliorer.	2. Fréquent	Se réveille fréquemment plus tôt (jusqu'à 5 fois par semaine) une heure ou plus avant son heure de réveil habituelle ou l'heure de son réveil-matin.
3. Sévère	Sentiment persistant et éprouvant de désespoir.	3. Quotidien	Se réveille tous les jours une heure ou plus avant son heure de réveil habituelle.
<p><b>3. AUTO-DEPRECIATION :</b> Quelle est votre opinion de vous-même en comparaison avec d'autres personnes ? Est-ce que vous vous sentez meilleur(e), pas aussi bon(ne), ou à peu près comparable aux autres personnes en général ? Vous sentez-vous inférieur(e) ou même sans aucune valeur ?</p>		<p><b>8. SUICIDE :</b> Avez-vous déjà eu l'impression que la vie ne valait pas la peine d'être vécue ? Avez-vous déjà pensé mettre fin à tout cela ? Qu'est-ce que vous pensez que vous auriez pu faire ? Avez-vous, effectivement, essayé ?</p>	
0. Aucune		0. Aucune intention	
1. Légère	Une légère infériorité ; pas au point de se sentir sans valeur.	1. Intention limitée	Pense fréquemment qu'il/elle serait mieux mort(e) ou a des idées occasionnelles de suicide.
2. Modérée	Le sujet se sent sans valeur, mais moins de 50 % du temps.	2. Intention modérée	Il/elle a délibérément envisagé le suicide avec un plan, mais sans faire de tentative.
3. Sévère	Le sujet se sent sans valeur plus de 50 % du temps. Il est possible de persuader le sujet que son estime de lui-même n'est pas si basse.	3. Intention ferme	Tentative de suicide apparemment conçue pour se terminer par la mort (c'est-à-dire accidentellement interrompue), ou moyens qui se sont avérés inefficaces.
<p><b>4. IDEES DE REFERENCE ASSOCIEES A LA CULPABILITE :</b> Avez-vous l'impression que l'on vous blâme pour certaines choses ou même que l'on vous accuse sans raison ? À propos de quoi ? (Ne pas inclure ici des blâmes ou des accusations justifiés. Exclure les délires de culpabilité.)</p>		<p><b>9. DEPRESSION OBSERVEE :</b> D'après les observations de l'interviewer durant l'entretien complet. La question : « Est-ce que vous ressentez une envie de pleurer ? » posée à des moments appropriés durant l'entretien, peut permettre d'obtenir des informations utiles à cette observation.</p>	
0. Aucune		0. Aucune	
1. Légères	Le sujet se sent blâmé mais non accusé moins de 50 % du temps.	1. Limitée	Le sujet apparaît triste et sombre même durant des portions de l'entretien touchant des sujets neutres sur le plan affectif.
2. Modérées	Sentiment persistant d'être blâmé(e), et/ou un sentiment occasionnel d'être accusé(e).	2. Modérée	Le sujet apparaît triste et sombre durant tout l'entretien avec une voix monotone et morne, est en larmes ou au bord des larmes à certains moments.
3. Sévères	Sentiment persistant d'être accusé(e). Lorsqu'on le contredit, il/elle reconnaît que ce n'est pas vrai.	3. Sévère	Le sujet a la gorge serrée lorsqu'il parle de sujets pénibles, soupire profondément fréquemment et pleure ouvertement, ou est de façon persistante dans un état de souffrance figée constatée par l'examineur.
<p><b>5. CULPABILITE PATHOLOGIQUE :</b> Avez-vous tendance à vous blâmer pour des petites choses que vous pourriez avoir faites dans le passé ? Pensez-vous que vous méritez d'être aussi préoccupé(e) à propos de cela ?</p>			
0. Aucune			
1. Légère	Le sujet se sent coupable de certaines peccadilles, mais moins de 50 % du temps.		
2. Modérée	Le sujet se sent habituellement coupable (plus de 50 % du temps) d'actes dont il exagère la signification.		
3. Sévère	Le sujet sent habituellement qu'il est à blâmer pour tout ce qui va mal, même lorsque ce n'est pas de sa faute.		

© Dr Donald Addington et Dr Jean Addington.

Annexe 6 : Tableau Allégations EFSA sur les micronutriments et les fonctions psychologiques.

Nutriment	Allégations	Conditions d'utilisation de l'allégation
Biotine	Contribue à des fonctions psychologiques normales et à un fonctionnement normal du système nerveux	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui est au moins une source de biotine au sens de l'allégation SOURCE DE [NOM DES VITAMINES] ET/OU [NOM DES MINÉRAUX] définie dans l'annexe du règlement (CE) no 1924/2006.
Folates	Contribue à des fonctions psychologiques normales	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui est au moins une source de folates au sens de l'allégation SOURCE DE [NOM DES VITAMINES] ET/OU [NOM DES MINÉRAUX] définie dans l'annexe du règlement (CE) no 1924/2006.
Magnésium	Contribue à des fonctions psychologiques normales et à un fonctionnement normal du système nerveux	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui est au moins une source de magnésium au sens de l'allégation SOURCE DE [NOM DES VITAMINES] ET/OU [NOM DES MINÉRAUX] définie dans l'annexe du règlement (CE) no 1924/2006.
Niacine	Contribue à des fonctions psychologiques normales et à un fonctionnement normal du système nerveux	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui est au moins une source de niacine au sens de l'allégation SOURCE DE [NOM DES VITAMINES] ET/OU [NOM DES MINÉRAUX] définie dans l'annexe du règlement (CE) no 1924/2006.
Thiamine	Contribue à des fonctions psychologiques normales et à un fonctionnement normal du système nerveux	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui est au moins une source de thiamine au sens de l'allégation SOURCE DE [NOM DES VITAMINES] ET/OU [NOM DES MINÉRAUX] définie dans l'annexe du règlement (CE) no 1924/2006.
Vitamine B6	Contribue à des fonctions psychologiques normales et à un fonctionnement normal du système nerveux	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui est au moins une source de vitamine B6 au sens de l'allégation

		SOURCE DE [NOM DES VITAMINES] ET/OU [NOM DES MINÉRAUX] définie dans l'annexe du règlement (CE) no 1924/2006.
Vitamine B12	Contribue à des fonctions psychologiques normales et à un fonctionnement normal du système nerveux	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui est au moins une source de vitamine B12 au sens de l'allégation SOURCE DE [NOM DES VITAMINES] ET/OU [NOM DES MINÉRAUX] définie dans l'annexe du règlement (CE) no 1924/2006.
Vitamine C	Contribue à des fonctions psychologiques normales et à un fonctionnement normal du système nerveux	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui est au moins une source de vitamine C au sens de l'allégation SOURCE DE [NOM DES VITAMINES] ET/OU [NOM DES MINÉRAUX] définie dans l'annexe du règlement (CE) no 1924/2006.
Acide docosahéxaénoïque (DHA)	Contribue au fonctionnement normal du cerveau	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire contenant au moins 40 mg d'acide docosahéxaénoïque (DHA) pour 100 g et pour 100 kcal. L'allégation peut être utilisée si le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 250 mg de DHA.
Cuivre	Fonctionnement normal du système nerveux	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui est au moins une source de cuivre au sens de l'allégation SOURCE DE [NOM DES VITAMINES] ET/OU [NOM DES MINÉRAUX] définie dans l'annexe du règlement (CE) no 1924/2006.
Iode	Fonctionnement normal du système nerveux	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui est au moins une source d'iode au sens de l'allégation SOURCE DE [NOM DES VITAMINES] ET/OU [NOM DES MINÉRAUX] définie dans l'annexe du règlement (CE) no 1924/2006.
Potassium	Fonctionnement normal du système nerveux	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui est au moins une source de

		potassium au sens de l'allégation SOURCE DE [NOM DES VITAMINES] ET/OU [NOM DES MINÉRAUX] définie dans l'annexe du règlement (CE) no 1924/2006.
Riboflavine (Vit B2)	Fonctionnement normal du système nerveux	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire qui est au moins une source de riboflavine au sens de l'allégation SOURCE DE [NOM DES VITAMINES] ET/OU [NOM DES MINÉRAUX] définie dans l'annexe du règlement (CE) no 1924/2006.
Choline	Contribue au métabolisme normal de l'homocystéine	L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire contenant au moins 82,5mg de choline pour 100g ou 100ml ou par portion de la denrée alimentaire.

Annexe 7 : Recommandations en acides gras pour un adulte consommant 2000 kcal par jour, d'après l'ANSES, février 2013

	Acide gras	ANC
AG indispensables	Acide linoléique	4 %
	Acide $\alpha$ -linoléique	1 %
	Acide docosahexaénoïque, DHA	250 mg
AG non indispensables	Acide eicosapentaénoïque, EPA	250 mg
	Acides laurique + myristique + palmitique	$\leq 8$ %
	Acides gras saturés totaux	$\leq 12$ %
	Acide oléique	15 – 20 %

Annexe 8 : Sources alimentaires en EPA et DHA

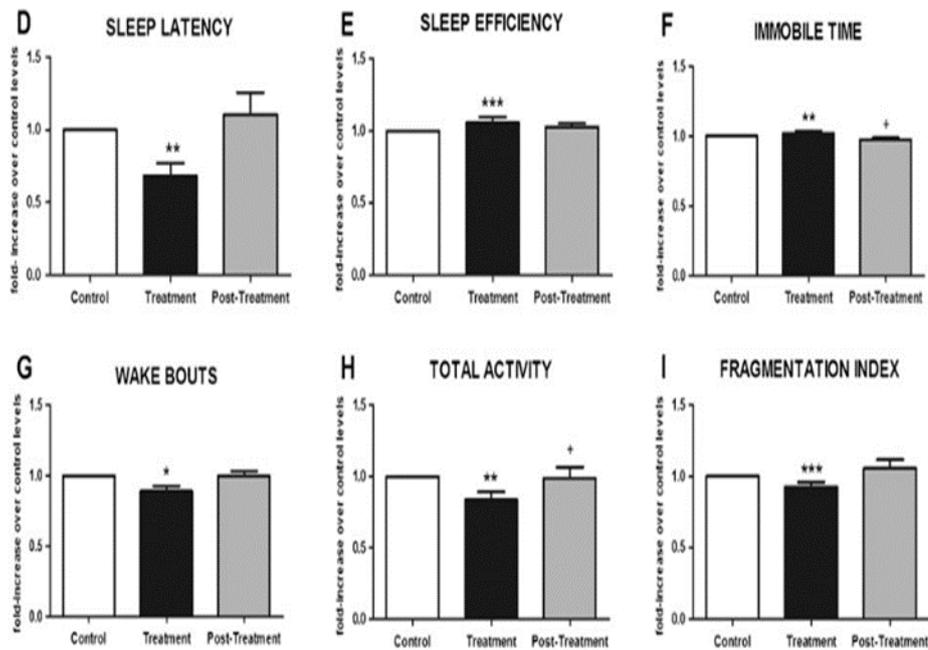
<b>POISSONS GRAS (&gt;5% LIPIDES)</b>	<b>EPA (pour 100 g)</b>	<b>DHA (pour 100 g)</b>
Thon	1,4 g	2,1 g
Saumon	0,75 g	1,9 g
Maquereau	0,6 g	1,1 g
Hareng	2 g	0,7 g
Anguille	0,3 g	0,6 g
Sardines	0,6 g	0,5 g
<b>POISSONS DEMI-GRAS (1-5% LIPIDES)</b>	<b>EPA (pour 100 g)</b>	<b>DHA (pour 100 g)</b>
Truite	0,1 g	0,5 g
Sole	0,03 g	0,2 g
Sébaste	0,3 g	0,2 g
Plie	0,25 g	0,2 g
Loup de Mer	0,4 g	0,4 g
Flétan	0,1 g	0,4 g
Carpe	0,2 g	0,1 g
Bar	0,6 g	0,3 g
<b>POISSONS MAIGRES (&lt;1% LIPIDES)</b>	<b>EPA (pour 100 g)</b>	<b>DHA (pour 100 g)</b>
Cabillaud	0,07 g	0,2 g
Aiglefin	0,07 g	0,15 g
Perche	0,05 g	0,1 g
<b>FRUITS DE MER</b>	<b>EPA (pour 100 g)</b>	<b>DHA (pour 100 g)</b>
Huitres	0,4 g	0,4 g
Crevettes	0,2 g	0,2 g
Écrevisses	0,1 g	0,1 g
Moules	0,05 g	0,1 g

Annexe 9 : Tableaux récapitulatifs des études en population sur consommation d'oméga 3 (poissons) et dépression.

Pays, période	Type d'étude	Effectifs cas/témoins ou (cohorte)	Durée de cas suivi, années	Age	Consom. de poisson ou d'AGPI n-3 (contraste pour OR ou RR), ou biomarqueur sanguin ou tissulaire	Méthode, endpoint	Odds ratio (OR) ou risque relatif (RR) (I.C. 95 %), ou principal résultat	p tendance ou différence	Référence
Japon, 1965-82	Cohorte	870 (265,118) H & F	17	≥ 40 à l'inclusion	Consom. de poisson tous les jours vs. < tous les jours	Suicide (registre de mortalité)	0,81 (0,72-0,91)	n.d.	Hirayama, 1990
Finlande, 1992	Transversale	896 (3,403) H & F	-	25-64	Consom. de poisson 1 fois/sem. vs. < 1 fois/sem.	Symptômes dépressifs (BDI)	0,76 (0,64-0,91) F : 0,71 (0,56-0,90) n.s. chez les H	< 0,01	Tanskanen et al., 2001a
Finlande, 1999	Transversale	n.d. (1,767) H & F	-	25-64	Consom. de poisson 2 fois/sem. vs. < 2 fois/sem.	Symptômes dépressifs (BDI)	0,63 (0,43-0,94)	0,02	Tanskanen et al., 2001b
Nouvelle Zélande, 1996-97	Transversale	(4,644) H & F	-	≥ 15	Consom. de poisson vs. pas de consom. de poisson	Santé mentale (SF-36)	score de santé mentale plus élevé chez les consommateurs de poisson	< 0,01	Silvers & Scott, 2002
Japon	Transversale	436 (771) H & F, atteints de cancer du poumon	-	Moy. 64	Consom. de 18:3 n-3 EPA & DHA (4 <sup>th</sup> vs. 1 <sup>er</sup> quartile)	Symptômes dépressifs (HADS-D)	18:3 n-3 : 0,50 (0,31-0,71) ; pas d'association avec EPA ou DHA	0,004	Suzuki et al., 2004
Australie, 1994-97	Transversale	97(755) F	-	23-97	Consommation d'AGPI-LC	Dépression passée & actuelle (autoquestionnaire)	pas de différence de consom. d'AGPI-LC entre déprimés et non-déprimés	-	Jacka et al. 2004
Finlande, 1985-94 ATBC study	Cohorte	8,612 (27,111) H tous fumeurs	9	50-69	Consom. de poisson et d'AGPI n-3 d'origine animale ou végétale (3 <sup>rd</sup> vs. 1 <sup>er</sup> tertile)	Episodes dépressifs autodéclarés au cours du suivi ; hospitalisations pour dépression	Cons. de poisson : 1,06 (1,00-1,12) ; pas d'association avec AGPI n-3 pas d'association avec consommation de poisson ou d'AGPI n-3	0,04	Hakkarainen et al., 2004
Finlande, 1997	Transversale (dans une cohorte)	107 à 483 (8,463) H & F	-	31	Consom. de poisson 1 fois/sem. vs. < 1 fois/sem.	Symptômes dépressifs (HADS-D) & diagnostic de dépression passée (vie entière)	F : dépression vie entière (0,62-1,11) ; dépression actuelle 0,71 (0,55-0,91) ; dépression vie entière + actuelle 0,42 (0,24-0,71) ; H : pas d'association	0,83 n.d.	Timonen et al., 2004

Pays, période	Type d'étude	Effectifs cas/témoins ou (cohorte)	Durée de cas suivi, années	Age	Consom. de poisson ou d'AGPI n-3 (contraste pour OR ou RR), ou biomarqueur sanguin ou tissulaire	Méthode, endpoint	Odds ratio (OR) ou risque relatif (RR) (I.C. 95 %), ou principal résultat	p tendance ou différence	Référence
France, 1999-2000 Etude des Trois Cités	Transversale	(9280)	-	≥ 65	Consom. de poisson > 1 fois/sem. ou 1 fois/sem. vs. < 1 fois/sem.	Symptômes dépressifs (CES-D)	Poisson 1 fois/sem. : 0,67 (0,56-0,81) Poisson >1 fois/sem. : 0,63 (0,52-0,75)	< 0,001	Barberger-Gateau et al., 2005
Australie, 1996-98	Transversale (dans une cohorte)	(601)	-	≥ 80	Consom. de poisson ≥ 1 fois/sem. vs. < 1 fois/sem.	Symptômes dépressifs (GDS-15)	poisson ≥ 1 fois/sem. : 1,48 (0,75-2,83)	n.s.	Almeida et al., 2006
Norvège, Hordaland Health Study, 1996-99	Transversale	(795) 21835 (dép.) 2484 (21835) (anx.)	-	40-49 & 70-74	huile de foie de morue 1 fois/j vs. < 1 fois/j	Symptômes dépressifs & anxieux (HADS-D & HADS-A)	h. de foie de morue 1 fois/j : dépression : OR 0,71 (0,52-0,97) anxiété : OR 1,14 (0,98-1,32)	0,032 n.s.	Raeder et al., 2006
Japon	Cohorte	865 enceintes	F Env. 1 an	Moy 30	Consom. de poisson 73 vs. 23 g.j <sup>-1</sup> ; DHA 0,50 vs. 0,16 g.j <sup>-1</sup> EPA 0,32 vs. 0,08 g.j <sup>-1</sup>	Dépression post-partum (EPDS)	Pas d'association du risque de dépression post-partum avec la cons. de poisson, d'EPA, de DHA ou d'AGPI n-3	n.s.	Miyake et al., 2006
Pays-Bas, Zutphen Elderly Study	Transversale (dans une cohorte)	(72) 332 H	-	70-90	Consommation d'AGPI n-3 LC (EPA + DHA), 3 <sup>ème</sup> tertile (>156 mg.j <sup>-1</sup> ) vs. 1 <sup>er</sup> tertile (< 59 mg.j <sup>-1</sup> )	Symptômes dépressifs (Zung)	Dépression : OR 0,46 (0,22-0,95) Mortalité CV : OR 0,88 (0,51-1,50) moy de cons. du 3 <sup>ème</sup> tertile d'AGPI n-3 LC : 400 mg.j <sup>-1</sup>	< 0,05	Kamphuis MH et al., 2006
Grande-Bretagne	Transversale	2982, H & F	-	Tous âges	Consommation d'AGPI n-3 (poisson & suppl <sup>ém</sup> )	Symptômes dépressifs (DASS-21)	Pas de corrélation de la cons. d'AGPI n-3 LC avec dépression		Appleton et al., 2006
Irlande & France, cohorte PRIME, 1991-94	Transversale (dans une cohorte)	H, Irlande du nord 2747, France 7855	-	50-59	Consommation de poisson (FFQ)	Symptômes dépressifs (Welsh Pure Depression subscale)	Dans les 2 éch <sup>elles</sup> , le score est lié négativement à la cons. de poisson (reg. linéaire, p<0,05), mais aussi d'autres var. alim. : fruits, légumes, fromages	< 0,05	Appleton et al., 2007

Annexe 10 : Etude Bravo et al. (2013)



**Fig. 1** Effect of tryptophan-enriched cereal intake on time in bed (a), assumed sleep (b), actual sleep time (c), sleep latency (d), sleep efficiency (e), immobile time (f), number of wake bouts (g), total activity score (h), and fragmentation index (i). Results are expressed as fold-increase over control levels (normalized and expressed as 1). Each value represents the mean  $\pm$  SEM. Control: first week (22.5 mg of tryptophan was consumed

in breakfast and dinner); treatment: second week (60 mg of tryptophan was ingested in breakfast and dinner); posttreatment week: habitual diet. \* $p < 0.05$  control vs. treatment; \*\* $p < 0.01$  control vs. treatment; \*\*\* $p < 0.001$  control vs. treatment; + $p < 0.05$  treatment vs. posttreatment; Kruskal–Wallis test and Dunn's multiple comparison test (posttest) were performed.  $N = 35$

## Annexe 11 : Aliments riches en vitamines du groupe B

Nom	Rôle	AJR	Aliments riches
<b>Thiamine</b>	Participe à la dégradation des hydrates de carbones, influence la fonction cardiaque et les nerfs.	1,4 mg	Céréales complètes, poisson, viande maigre, levure, lait, œufs.
<b>Riboflavine</b>	Nécessaire au métabolisme cellulaire et à la transformation des aliments en énergie. influence la production hormonale.	1,6 mg	Céréales complètes, légumes verts, viande maigre, levure, lait, œufs.
<b>Nicotinamide</b>	Possède une action vasodilatatrice et Intervient comme réparateur de la molécule d'ADN lorsque celle ci est endommagée par des rayonnements, des polluants, des toxines, ou des médicaments.	18 mg	Levure de bière, levure de boulanger, paprika, thon, saumon, sardine, riz complet, pain complet.
<b>Acide pantothénique</b>	Favorise la croissance et la résistance de la peau et des muqueuses. Prévient les troubles de la pilosité et des ongles. Impliquée dans le développement du système nerveux.	6 mg	Levure de bière, foie et abats des animaux, jaune d'oeuf, cacahuètes, champignons crus, saumon, riz complet.
<b>Pyridoxine</b>	Présente dans la formation des globules rouges et des anticorps.	2 mg	Céréales complètes, levure, viande, germe de blé, bananes, légumes.
<b>Biotine</b>	Intervient dans la composition des constituants majeurs des muscles. Intervient dans la synthèse des acides gras et dans l'action de la testostérone sur la synthèse des protéines dans les testicules. Nécessaire au métabolisme des hydrates de carbones, des protéines et des graisses.	0,150 mg	Levure, foie, oeufs, flocons d'avoine, champignons, riz, avocat, haricots, bananes, viande rouge, fraise, tomate, pain complet.
<b>Acide folique</b>	Comparable à la vitamine B8. Synthèse des acides nucléiques et des globules rouges.	0,2 mg	Levure, foie, germes de blé, épinards, oeufs, fenouil, fromages à pâte molle, tomate, laitue, brocolis, flocons d'avoine, banane, riz, thon, carotte, viande rouge.
<b>Cyanocobalamine</b>	Favorise la croissance et la formation des globules rouges.	1 µg	Poisson, viande, foie, lait.

## Annexe 12 : Profil des répondeurs et non répondeurs (étude Komori, 2015)

	Responders (n=8)	Non-responders (n=10)
Male	6	4
Female	3	5
Age (y)	67.9±3.2	68.5±3.2
Duration of disorder	8.4±2.2	7.2±3.5

Annexe 13 : Tableau des interactions médicamenteuses avec inducteurs et inhibiteurs enzymatiques.

CYP	Principes actifs (substrats)	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clozapine*</li> <li>• ropirinole</li> <li>• méthadone*</li> <li>• théophylline*</li> <li>• caféine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fluvoxamine</li> <li>• énoxacine, ciprofloxacine</li> </ul>	Induction du CYP1A2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• tabac</li> </ul> Induction des CYP 2C/3A (CYP2D6 non inductible) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• millepertuis</li> <li>• anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...)</li> <li>• anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine )</li> </ul>
2C8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• paclitaxel</li> <li>• répaglinide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gemfibrozil</li> <li>• clopidogrel</li> <li>• triméthoprim</li> </ul>	
2C9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antivitamines K* (warfarine, acénocoumarol, fluindione)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• miconazole</li> </ul>	
2C19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• phénytoïne*</li> <li>• diazépam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• voriconazole</li> <li>• ticlopidine</li> </ul>	
2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tamoxifène</li> <li>• <i>métoprolol dans l'insuffisance cardiaque</i></li> <li>• <i>flécainide, propafénone</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fluoxétine, paroxétine</li> <li>• divers (bupropion quinidine, terbinafine, cinacalcet)</li> </ul>	
3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rivaroxaban, apixaban</li> <li>• inhibiteurs de la tyrosine kynase</li> <li>• pimoziide</li> <li>• immunosuppresseurs* (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus)</li> <li>• IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil)</li> <li>• ergotamine, <i>dihydroergotamine</i></li> <li>• amiodarone, disopyramide</li> <li>• midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir</li> <li>• cobicistat</li> <li>• antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole)</li> <li>• macrolides (érythromycine, clarithromycine, télichromycine, josamycine)</li> <li>• amiodarone</li> <li>• diltiazem, vérapamil</li> <li>• pamplemousse (jus ou fruit)</li> </ul>	

Annexe 14 : Echelle DNS pour évaluer les déficits en neurotransmetteurs  
(Autorisation de diffusion donnée par l'Institut Européen de Diététique et de Micronutrition IEDM)

	0	1	2	3	
<b>DOPAMINE</b>					
● Vous sentez-vous moins motivé(e) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Portez-vous moins d'intérêt à vos occupations ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Avez-vous tendance à vous replier sur vous ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Etes-vous moins attiré(e) par vos hobbies ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Recherchez-vous moins les contacts avec vos ami(e)s ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Avez-vous des problèmes de concentration ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Vous sentez-vous l'esprit moins créatif ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Avez-vous des difficultés à faire de nouveaux projets ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Votre sommeil est-il agité, non reposant, insatisfaisant ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Vous sentez-vous fatigué(e) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
					<b>TOTAL = 0</b>
<b>NORADRENALINE</b>					
● Vous sentez-vous déprimé(e) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Souffrez-vous moralement ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Avez-vous l'impression de fonctionner au ralenti ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Ressentez-vous moins de désir ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Avez-vous des difficultés à prendre du plaisir ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Ressentez-vous une baisse d'appétit sexuel ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Avez-vous des difficultés avec votre mémoire ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Avez-vous des difficultés pour apprendre ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Vous sentez-vous mal aimé(e) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Etes-vous fatigué(e) moralement ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
					<b>TOTAL = 0</b>
<b>SEROTONINE</b>					
● Vous sentez-vous irritable ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Vous sentez-vous impatient(e) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Avez-vous des difficultés à supporter les frustrations et les contraintes ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Vous sentez-vous agressif(ve) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Vous sentez-vous incompris(e) ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Etes-vous attiré(e) par le sucré ou le chocolat en fin de journée ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Vous sentez-vous dépendant(e) d'activité répétitive ? (tabac, alcool, grignotage, sport intensif, achats compulsifs)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Avez-vous des difficultés à vous endormir ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Vous sentez-vous vulnérable au stress ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
● Vous sentez-vous « d'humeur changeante » ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
					<b>TOTAL = 0</b>
<b>TOTAL D. N. S. =</b>					<b>0</b>

IEDM





# Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».**



## Résumé :

La dépression est une affection neuropsychiatrique affectant plus de 3 millions de personnes en France. Elle touche tous les âges et toutes les catégories socio-professionnelles. Elle se caractérise par plusieurs symptômes typiques comme l'anxiété, la tristesse, l'anhédonie, l'asthénie, la perte d'estime de soi, mais aussi une perturbation du sommeil. Elle peut conduire dans les formes les plus graves au suicide. Les traitements antidépresseurs sont nombreux et les mécanismes d'action bien connus. Le rapport bénéfice/risque est bien établi mais les effets indésirables sont nombreux. De plus, certains patients, malgré le traitement, présentent toujours des symptômes. Outre la recherche sur de nouveaux traitements pharmacologiques, plusieurs études sur les micronutriments et la phytothérapie comme adjuvant aux traitements conventionnels ont donc été réalisées. Les études notamment sur les oméga-3 sont les plus nombreuses et semblent montrer un bénéfice. Les autres micronutriments comme les précurseurs de la sérotonine (tryptophane), de la dopamine (tyrosine), de la mélatonine ou leurs cofacteurs enzymatiques (vitamines du Groupe B, fer, zinc, magnésium) semblent montrer une efficacité mais beaucoup d'études devraient être réalisées sur un plus grand nombre de patients pour en augmenter la puissance et la pertinence.

## Mots-clés :

Dépression

Oméga-3

Neurotransmetteurs

Co-facteur enzymatique

Antidépresseurs

Supplémentation

Micronutriments

## Contacts :

DILIN Irwin

[Données à caractère personnel]