



HAL
open science

Phytothérapie et Microbiote : deux approches intéressantes dans la prise en charge de la dépression

Magali Aimar

► **To cite this version:**

Magali Aimar. Phytothérapie et Microbiote : deux approches intéressantes dans la prise en charge de la dépression. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01962221

HAL Id: dumas-01962221

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01962221>

Submitted on 20 Dec 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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 19 Décembre 2018

PAR

Mlle. AIMAR Magali

Né(e) le 17 Janvier 1993 à Hyères EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Phytothérapie et Microbiote : Deux approches intéressantes
dans la prise en charge de la dépression.**

JURY :

Président : Madame le Professeur GRIMALDI Frédérique

Membres : Madame le Professeur CERINI Claire (Directeur de thèse)

Monsieur le Docteur BASQUE Frank (Maître de stage 6ième année)

**Université d'Aix-Marseille - Faculté de Pharmacie - 27 Boulevard Jean Moulin - CS 30064 -
13385 MARSEILLE Cedex 05 - France Tel. : +33 (0)4 91 83 55 00 -Fax : 04 91 80 26 12**

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
--------------------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Caroline MONTET
---------	---------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Remerciements

Je crois qu'il n'existe aucune grandeur de mesure pour quantifier cet Amour que j'ai pu recevoir et que j'éprouve vous.

Ces mots ne pourrons jamais vous définir si ce n'est qu'ils vous réduiront, mais je tiens à vous témoigner mes remerciements. À ma mère Brigitte, pour cette force si latine qui l'habite, à mon père Robert pour son incommensurable tendresse et à mon grand frère Damien pour ce model d'excellence qu'il incarne à mes yeux. Avec toute mon admiration, je vous dédie cette thèse.

Au Professeur Grimaldi Frédérique, Présidente de Jury.

Je vous suis plus que reconnaissante d'avoir consenti à présider ce jury et de faire l'honneur de votre présence. Votre soutien à ce travail, qui finalise six ans d'études, m'oblige à espérer rendre un ouvrage digne de vos attentes. Avec mes plus sincères remerciements.

Au Professeur Cérini Claire, Directeur de Thèse.

Je tiens à vous faire part de mon entière reconnaissance, tout d'abord pour avoir accepté de soutenir ce sujet de travail qui me tenait à cœur et d'avoir contribué de façon dévouée, par votre temps et vos conseils, à sa finalisation. Veuillez recevoir ma gratitude la plus sincère.

Au Docteur en Pharmacie Basque Frank, Membre du Jury.

Il sera difficile de résumer en quelques mots l'expression de ma considération. Tout d'abord pour le Pharmacien que vous êtes mais par dessus tout, pour la gentillesse, la pédagogie et le soutien -la liste n'est pas exhaustive- dont vous avez fait preuve envers moi.

Je n'oublierai pas les débuts, qui se sont fait grâce à vous, ni ce dernier stage qui a permis de clore ce cursus et pour lequel j'ai pu apprécier plus que tout, de travailler à vos côtés.

S'il est de ces personnes qui marquent les parcours d'une vie, sachez que vous en faites partie.

À toute l'équipe de la Pharmacie des Amphores pour leurs conseils éclairés. Je vous remercie.

À Valérie pour m'avoir ouvert les portes de sa pharmacie à mes débuts. Je te témoigne toute ma reconnaissance.

À ma tante Françoise et à mon oncle René qui me suggèrent par leur présence la brûlante chaleur affective. À ma tante que je remercie, pour m'avoir, consciemment ou non, influencée à m'engager dans la voie pharmaceutique, j'espère vous en rendre tous deux fiers.

À ma grand-mère Nella à qui je tiens à exprimer mes sentiments les plus tendres et mon admiration.

À ma famille si chère à mon cœur.

À Alvera. Tu caractérises, par ta personne, tout ce que l'on peut imaginer d'une période heureuse de faculté qui m'aura offert ton amitié et vu grandir la Pharmacienne que tu es. Mille mercis.

À Mélanie pour cette indéfectible amitié.

À Marie et Sandra, pour ce lien qui nous unis.

À Clara.

À mes amis Hyérois, Carqueirannais, Marseillais et du Théâtre.

À mes Arbanais préférés : Bastien, Hugo, Ianis, Corentin, Léo, François, Robin et Axel pour me définir le Bonheur par votre unique présence.

À Miriam Aziz, pour nos innumérables discussions sur la danse, pour l'Artiste que tu es et qui m'inspire, je te remercie.

Al Direttore il Dottore Zanin, i farmacisti Dottore Sconza e il Dottore Tombolato della Farmacia dell'Ospedale di Cittadella. Grazie mille di avermi trasmesso vostra conoscenza della scienza farmaceutica e di avere reso questi tre mesi formidabili. Un grande pensiero alla mia Teresa Potenza che ringrazio soprattutto.

À ma Presqu'île tant aimée qui ne cesse de me donner force.

**« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR. »**

<u>Introduction</u>	p.16
<u>I. PREMIERE PARTIE : La dépression</u>	p.18
1. Définition	p.18
2. <u>Physiopathologie de la dépression</u>	p.19
2.1.Mécanismes d'action des antidépresseurs	p.19
2.1.a Les inhibiteurs de la monoamine oxydase.....	p.19
2.1.b Les antidépresseurs tricycliques.....	p.20
2.1.c Les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS et inhibiteurs mixtes.....	p.21
2.1.d Les agonistes aux récepteurs monoaminergiques.....	p.22
2.2.Importance du système sérotoninergique	p.22
2.2.a Atteinte fonctionnelle dans la synthèse de la sérotonine.....	p.23
2.2.b. Atteinte fonctionnelle dans la recapture de la sérotonine.....	p.24
3.<u>Autres mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dépression</u>	p.24
3.1.Dépression et inflammation	p.24
3.2.Dépression et axe corticotrope	p.27
3.3.Dépression population cible	p.30
• Prévalence en hausse	
• Les Femmes en premières ligne	
• L'âge	
• Situation	
3.4.Contexte sociétal	p.32
3.5.Dépression et hérédité	p.34
4. <u>Anti-dépresseurs et leurs limites : Effets indésirables – Interactions médicamenteuses - Contre indications</u>	p.35
4.1. Généralités des différentes classes thérapeutiques	p.36
• <i>Effets indésirables</i>	
• <i>Interactions médicamenteuses</i>	
• <i>Contre indications</i>	
4.1.a. Les Imipraminiques.....	p.36
• <i>Effets indésirables</i>	
• <i>Interactions médicamenteuses</i>	
• <i>Contre- indications</i>	
• <i>Maniement– Contre-indications</i>	
• <i>Contre-indications</i>	
• <i>L'intoxication aux tricycliques</i>	

- *La conduite du traitement*

4.1.b. Les IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase.....p.38

- *Effets indésirables*
- *Interactions médicamenteuses*
- *Contre-indications*
- *Maniement– Contre-indications*
- *Contre-indications*

4.1.c. Les inhibiteurs de la recapture de la Sérotonine.....p.40

- *Effets indésirables très divers et propres à chaque molécule*
- *Interactions médicamenteuses*
- *Contre-indications*
- *Maniement– Contre-indications*
- *Contre-indications*

4.1.d. Les antagonistes de la recapture de la NA et 5HT.....p.41

- *Effets indésirable*
- *Contre-indications*

II. SECONDE PARTIE: Le Microbiote intestinal.....p.42

1. Le Microbiote.....p.42

1.1.Définition du Microbiote.....p.42

1.1.a. Les techniques au service de la connaissance de la composition du microbiote.....p.43

1.1.b. Description taxonomique de la composition de la flore microbienne.....p.43

1.1.c. De la formation à la stabilité du microbiote intestinal.....p.44

Définition prébiotiques.....p.46

Définition probiotiques.....p.46

1.1.d. Dialogue hôte-microbiote : interactions entre le microbiote et l'épithélium intestinal.....p.48

1.1.e. Microbiote intestinal et système immunitaire.....p.49

1.1.f. Microbiote intestinal et capacités métaboliques.....p.50

1.1.g. Microbiote intestinal – immunité - affections neurologiques.....p.53

1.1.h. Microbiote intestinal et métabolisme du tryptophane.....p.54

1.1.i. Microbiote intestinal et réponse neuro-endocrinienne au stress.....p.55

1.1.j. Mécanismes d'action des probiotiques sur la dépression.....p.57

1.1.k. Dysbiose du microbiote intestinal et dépression.....p.57

1.1.l. Effets des probiotiques et prébiotiques sur l'humeur dépressives chez l'Homme.....p.58

III. TROISIEME PARTIE : La Phytothérapie	p.59
1. Définition	p.60
2. Brève histoire des plantes médicinales	p.61
3. Plantes anti-dépressives	p.64
3.1. Le Millepertuis	p.64
3.1.a. Origine.....	p.64
3.1.b. Botanique.....	p.64
3.1.c. Partie active.....	p.65
3.1.d. Donnés pharmacologiques et observations.....	p.65
3.1.e. Utilisation.....	p.65
3.2 Safran	p.68
3.2.a. Origine.....	p.68
3.2.b. Botanique.....	p.68
3.2.c. Partie active.....	p.69
3.2.d. Donnés pharmacologiques et observations.....	p.69
3.2.e. Utilisation.....	p.69
3.2.f. Caractéristiques pharmacologiques.....	p.71
3.3 Ballote	p.73
3.3.a. Origine.....	p.73
3.3.b. Botanique.....	p.73
3.3.c. Partie active.....	p.74
3.3.d. Observations et données pharmacologiques.....	p.74
3.3.e. Utilisation.....	p.74
3.4. Rhodiola	p.76
3.4.a. Origine.....	p.76
3.4.b. Botanique.....	p.76
3.4.c. Partie active.....	p.77
3.4.d. Observations et données pharmacologiques.....	p.77
3.4.e. Utilisation.....	p.77
3.5 Griffonia	p.78
3.5.a. Origine.....	p.78
3.5.b. Botanique.....	p.78
3.5.c. Partie active.....	p.79
3.5.d. Donnés pharmacologiques et observations.....	p.79

3.5.f. Utilisations.....	p.79
4. <u>Plantes anxiolytiques</u>	p.80
4.1. Valériane	p.80
4.1.a. Origine.....	p.81
4.1.b. Botanique.....	p.81
4.1.c. Partie active.....	p.81
4.1.d. Donnés pharmacologiques et observations.....	p.81
4.1.e. Utilisation.....	p.82
4.2. Tilleul	p.83
4.2.a. Origine.....	p.83
4.2.b. Botanique.....	p.83
4.2.c. Partie active.....	p.84
4.2.d. Donnés pharmacologiques et observations.....	p.84
4.2.e. Utilisation.....	p.85
4.3. Mélisse	p.86
4.3.a. Origine.....	p.86
4.3.b. Botanique.....	p.86
4.3.c. Partie active.....	p.86
4.3.d. Donnés pharmacologiques et observations.....	p.87
4.3.e. Utilisation.....	p.87
4.4. Basilic	p.88
4.1.a. Origine.....	p.88
4.1.b. Botanique.....	p.88
4.1.c. Partie active.....	p.89
4.1.d. Donnés pharmacologiques et observations.....	p.89
4.1.e. Utilisation.....	p.89
IV. <u>QUATRIEME PARTIE : Conclusion</u>	p.91
V. <u>CINQUIEME PARTIE : Bibliographie</u>	p.92

INTRODUCTION

EL DESDICHADO

Je suis le ténébreux,-le veuf,-l'inconsolé,
Le prince d'Aquitaine à la tour abolie :
Ma seule *étoile* est morte, -et mon luth constellé
Porte le *Soleil noir* de la *Mélancolie*.

[...]

Poème de Gérard de Nerval- Les Chimères.

Ces premiers vers, d'un poème si célèbre, caractérisent de façon manifeste la vision *mélancolique* si ce n'est pour dire -torturée- d'un Homme engagé au voyage dangereux de l'introspection personnelle.

C'est ainsi que la pathologie qui nous intéressera dans ce travail -la dépression- est, et nous allons le voir, caractérisée ou évoquée au fil des siècles comme un état propre aux hommes dont la confrontation du *moi* avec l'immensité de ce que l'on nomme *la vie*, tend à provoquer cet état de « Mélancolie » marqué. Evidemment le caractère environnemental propre à l'époque (politique, social, religieux) tend à influencer sur le ressenti de cette remise en question personnelle et existentielle de chaque individu touché par ce mal.

Les manifestations cliniques qui pourraient être associées à ce que l'on nomme aujourd'hui dépression, ont été évoquées pour la première fois dans l'Antiquité. Aristote entre autre, manifestait un intérêt quant à la survenue d'états dit « bileux » chez un grand nombre d'Hommes d'exception. La bile noire était à l'époque, à l'origine de cette mélancolie qui prenait naissance dans les viscères et dont la diffusion au sein de l'organisme provoquait cette tristesse. Néanmoins, elle se différenciait de la dépression, qui à ce jour, est perçue comme une fatalité, du fait qu'elle était en quelque sorte une maladie sacrée, un passage obligé à une remise en question personnelle et une ouverture fertile à la lucidité et à la clairvoyance. Les siècles suivants vont évoquer cette affection en rapport avec la tendance religieuse catholique et certains écrits vont relater du remplacement de l'acédie pour une « mélancolie religieuse ». Puis la fin de la période Renaissance sera en quelque sorte l'apogée de l'expression personnelle et sentimentale (*Romantisme*), écartant la raison et ouvrant ainsi une optique de réflexion sur soi plus assurée. Emergeront alors de multiples travaux (littéraires, picturaux, musicaux) caractéristiques de cette tendance à la remise en question totale de l'individu confronté à une certaine vision cynique du monde qui l'entoure et mettant à nu, de façon presque nécessaire, le vécu de l'Homme. Plus tard, dans les années 1950, des cliniciens feront entrer le

terme de « trouble dépressif majeur » comme critère de diagnostic basé sur des niveaux de symptômes.

Le choix de la pathologie dépressive s'est imposé du fait qu'elle semble toucher les Hommes depuis des siècles (nous l'avons décrit ci-haut) et qu'une relation étroite entre caractéristiques du milieu environnant et intensité du ressenti dépressif semble être en lien. À l'heure actuelle, la France est un pays particulièrement touché par cet affection au vu de la consommation importante de traitement anti-dépresseurs. Le paradoxe est grand au vu de la qualité de vie dont nous bénéficions et l'importance du nombre de personnes diagnostiquées. Cette pathologie porte ainsi intérêt. C'est ainsi que dans la première partie de ce travail, nous définirons la dépression en mettant en exergue les caractéristiques pharmacologiques et pharmacodynamiques des traitements existants qui exposent, par leurs modalités d'action, les mécanismes neurochimiques défaillants dans l'affection ici traitée. Graviterons autour, l'explication de grands systèmes physiopathologiques impliqués dans la maladie concordants ainsi à sa complexité. Il a été voulu, ne pas développer les théories psychanalytiques et psychiatriques afin de rester concentré uniquement sur l'aspect pharmacologique. À partir de là, nous comprendrons que la chimie actuelle présente des limites quant à l'efficacité des résultats et que d'autres approches, dont la démarche plus holistique, semblent être pertinentes dans le traitement de cette maladie. Aujourd'hui l'étude du microbiote intestinal porte un grand intérêt du fait que sa qualité concorde de façon systématique avec la santé de l'hôte. En effet, le système digestif constitue à la fois un carrefour majeur entre milieu extérieur et intérieur et pourrait constituer une porte d'entrée à toute potentialité de dysrégulation phénotypale. Les échanges qui s'y opèrent sont d'une grande complexité et un réel engouement pour décrire la nature des interactions hôte-microbiote, celles des micro-organismes entre eux et leur incidence en matière de santé, ici mentale, est en cours. Ainsi, une approche progressive de la compréhension du microbiote se déroulera pour ensuite voir dans quelle mesure il est en lien avec les différents systèmes évoqués dans le premier chapitre et les solutions éventuelles qui pourraient être proposées comme alternative thérapeutique à la médecine chimique occidentale. Il est à mon sens, judicieux de considérer qu'une prise en charge plus globale des différents paramètres qui concordent à la symptomatologie dépressive pourrait amener à des résultats intéressants. Le dernier chapitre traité soutiendra cette démarche car la Phytothérapie, qui est à la base de notre science, constitue, via la synergie d'action de ses composants, une thérapeutique efficace avec un large panel d'activité. Les différentes plantes choisies présentent de réels effets thérapeutiques pour la pathologie dépressive et les facteurs concordants à sa survenue. Même si elle fut délaissée avec l'avènement des médicaments de synthèse, la phytothérapie est à la fois redemandée par la population et reste surtout en accord

avec la volonté de traiter de façon totale, plus naturellement et moins brutalement les individus. Entrons à présent dans le vif du sujet et comprenons ensemble la mécanique complexe de la symptomatologie dépressive.

I. PREMIERE PARTIE : La dépression

1. Définition

D'un point de vu symptomatique, la dépression se définit, par l'OMS, comme « un trouble mental caractérisé par une tristesse, une faible estime de soi ou un sentiment de culpabilité, accompagné de la perte de plaisir ou d'intérêt. Des troubles du sommeil ou de l'appétit, une sensation de fatigue et un manque de concentration peuvent également être retrouvés chez les patients ».

C'est par l'étude de la pharmacologie/pharmacodynamie des premières molécules aux propriétés anti-dépressives, que la théorie biochimique de la dépression a été mise en place.

Elle serait la conséquence d'un déficit fonctionnel des neurotransmetteurs noradrénaline et sérotonine. Au cours d'épisodes dépressifs, la neurotransmission aminergique est diminuée, offrant ainsi aux thérapeutes une corrélation anatomo-clinique de la dépression. Cependant d'autres grands systèmes de neurotransmission sont impliqués de façon plus ou moins partielles dans la dépression, citons le système cholinergique, le système GABA-ergique, le système dopaminergique, les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

La biologie de la dépression n'est pas simple et tous les mécanismes d'action des antidépresseurs ne sont pas encore élucidés. Toutefois ces hypothèses ont permis de proposer différentes possibilités pour augmenter les taux de neurotransmetteurs, par une intervention pharmacologique comme :

- l'inhibition de la dégradation des neurotransmetteurs
- l'inhibition de la recapture des neurotransmetteurs

2. Physiopathologie de la dépression

La découverte du mécanisme d'action monoaminergique de composés pharmacologiques, dont les effets sur l'émergence (réserpine) ou l'amélioration (dérivés amphétaminiques, antidépresseurs) de symptômes cliniques de dépression étaient déjà connus et fut à l'origine, à partir des années cinquante, de « l'hypothèse monoaminergique » de la dépression. Cette hypothèse stipule que la dépression résulterait de concentrations en monoamines intracérébrales anormalement basses ou altérées, à l'origine d'une transmission neuronale anormale et /ou insuffisante.

Nous examinerons les données les plus récentes plaidant en faveur de l'implication du système sérotoninergique en particulier dans la physiopathologie de la dépression.

2.1 Les mécanismes d'action des antidépresseurs

Il est à noter l'absence d'explications entièrement valides autour des mécanismes exactes des antidépresseurs pour engendrer une action thérapeutique attendue. Se manifeste ainsi une mise en évidence de leurs interactions avec des protéines récepteurs, enzymes ou transporteurs appartenant à un ou plusieurs des trois systèmes dopaminergiques cérébraux (sérotonine, noradrénaline et dopamine) qui a permis d'établir une typologie particulière.

- 2.1.a Les inhibiteurs de la monoamine oxydase

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) constituent la première classe de composés à avoir fait preuve d'effet antidépresseur relativement spécifique. Ce sont des travaux portés sur l'action antituberculeuse de l'Isoniazide qui ont conduit à la toute première synthèse de Iproniazide. Ont été relevés des « effets énergisants sur le plan psychique », à l'origine de l'amélioration de l'humeur chez les patients souffrant de dépression.

C'est la découverte de l'action inhibitrice de l'IMAO qui a amené à la synthèse d'autres molécules appartenant à la même classe.

L'enzyme MAO est située au niveau de la membrane externe mitochondriale et son rôle se caractérise par le catabolisme des monoamines endogènes (sérotonine) et des catécholamines

(dopamine et noradrénaline) exogènes, apportées par l'alimentation comme la Tyramine. Ce catabolisme se fait par un processus de désamination oxydative. De façon mécanique, ces composés se lient de façon covalente et irréversible à la MAO, son activité n'étant récupérée qu'au bout de deux semaines après arrêt du traitement. Ils sont non sélectifs car leur activité s'exerce de façon non préférentielle sur les Isoenzymes A et B de la MAO.

Ils sont peu utilisés en pratique du fait de leurs nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. En cas d'inhibition irréversible et non sélective des MAO, un régime riche en Tyramine que l'on retrouve dans les fromages âgés ou fermentés, les bières non pasteurisées, les fèves, choucroutes, les vins rouges, le soja et le tofu expose alors à un risque accru d'hypertension artérielle avec possibilité de crise hypertensive qui peuvent être létales. Il faut donc effectuer un régime diététique pauvre en tyramine. Au niveau des possibles interactions médicamenteuses possibles avec les IMAO, on retrouve tous les composés adrénérgiques eux aussi à l'origine de poussées hypertensives et d'autres composés ayant un impact sérotoninergique et amenant à l'apparition de « Syndrome sérotoninergique » caractérisés par une hyperthermie, rigidité musculaire ou myoclonie, tremblements, confusion, irritabilité, agitation voire coma ou même décès.

Plus récemment ont été synthétisés les inhibiteurs sélectifs et réversibles de la MAO-A ou MAO-B. Leurs risques d'engendrer des effets indésirables d'origine médicamenteuse ou alimentaire est bien plus faible que leur prédécesseurs[1]. Néanmoins, le risque de survenue de Syndrome sérotoninergique reste important avec l'association de composés ayant une influence sur les échanges neuronaux de sérotonine.

- 2.1.b Les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques, considérés comme « amines tertiaires » avec la clomipramine (Anafranil®) ou l'imipramine (Tofranil®) qui inhibent les récepteurs de la sérotonine (SERT) et de la noradrénaline (NET) et à une plus faible mesure, celui de la dopamine (DAT).

Il existe les « amines secondaire » qui sont dérivées des premiers par déméthylation et constitués de la nortriptyline (Aventyl®) ou la désipramine (Pertofran®) qui possèdent une inhibition du (récepteur à la Noradrénaline) NET bien plus importante.

D'autre part, les antidépresseurs tricycliques sont des antagonistes de nombreux sous-types de récepteurs comme ceux de l'histamine H1, engendrant ainsi des phénomènes de prise de poids et de sédation importante, comme ceux des récepteurs α_1 de la noradrénaline, générant vertiges, sédation

et hypotension orthostatique, et enfin, comme ceux des récepteurs muscariniques M1 de l'acétylcholine qui provoquent une rétention d'eau manifestée par une bouche sèche, une rétention urinaire, une constipation et une vision trouble.

Ces nombreux effets indésirables concourent au fait que cette classe thérapeutiques n'est plus utilisée en première intention.

- 2.1.c Les Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS et inhibiteurs mixtes

En 1988, la fluoxétine (Prozac®) est introduit sur le marché américain comme premier inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ISRS. Peu après, la sertraline (Zoloft®), paroxétine (Deroxat®) et le citalopram (Seropram®) et peu après, son énantiomère S, l'escitalopram (Seroplex®).

Leur profil d'effets indésirables très favorable, leur tolérance, la facilité et leur sécurité d'emploi amenant à une meilleure observance, ont placé les ISRS en première ligne de prescription d'anti-dépresseurs. Peu après, l'arrivée de nouveaux anti-dépresseurs, bloquant certes les SERT mais en plus les NET (récepteurs à la noradrénaline) ont vu le jour : milnacipran (Ixel®), la venlafaxine (Effexor®) et plus récemment, la duloxétine (Cymbalta®).

La caractéristique forte de cette classe d'antidépresseurs est l'inhibition importante et surtout, sélective du SET, engendrant ainsi une augmentation des concentrations synaptiques en sérotonine et le rétablissement homéostatique au niveau des récepteurs postsynaptiques de la sérotonine, incluant notamment les récepteurs 5HT_{1A} ou 5HT₂ potentiellement impliqués dans l'humeur.

Deux considérations pharmacologiques viennent nuancer cette affirmation initiale puisque dans un premier temps, le délais d'action thérapeutique de trois à quatre semaines observées avec les ISRS et les antidépresseurs en général, contraste avec la rapidité d'augmentation des concentrations synaptiques en sérotonine induite par ces composés. Une des hypothèses est que d'autres mécanismes sont impliqués pour expliquer les effets pharmacodynamiques. Nous savons que l'inhibition du transporteur de sérotonine par l'antidépresseur, augmente les niveaux synaptiques de sérotonine, facilitant son action au niveau pré-synaptique[2]. Cet effet initial activerait ensuite les autorécepteurs 5HT_{1A} supposés en excès dans la dépression, ainsi que les autorécepteurs 5HT_{1D}. Il en résulterait ainsi une diminution initiale de la libération synaptique de la sérotonine, provoquant à terme une désensibilisation progressive de ses autorécepteurs. Ce n'est qu'à la suite de la désensibilisation complète de ses autorécepteurs que la sérotonine pourrait augmenter de façon

durable dans la synapse, interagissant ainsi avec les récepteurs post-synaptiques, amenant ainsi à des échanges de neurotransmissions sérotoninergiques équilibrés et prolongés. D'autre part, les ISRS choisis ainsi que leur posologie établie et leur affinité pour chacune des cibles moléculaires présentent souvent une action sur les récepteurs à la noradrénaline NET bien que leur affinité pour les récepteurs à la sérotonine SERT soit dix fois supérieure. [3]

Des études pharmacologiques ont utilisées la technique de *microdialyse intracérébrale in vivo* sur l'animal de laboratoire pour prouver qu'une action indirecte de ces molécules engendre une augmentation des concentrations par action sur des récepteurs sérotoninergiques, dits hétérorécepteurs du fait de leur localisation à la surface de neurones non sérotoninergiques, permettant ainsi à la sérotonine d'exercer une action modulatrice sur d'autres systèmes de neurotransmission. En effet, certains interneurons GABAergiques disposent à leur surface de récepteurs 5HT_{2C}. Situés au niveau des noyaux mésencéphaliques noradrénergiques du locus coeruleus et dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, ces interneurons inhibiteurs vont ainsi moduler, via l'action de la sérotonine, l'action de libération de la dopamine et de la noradrénaline au niveau des régions corticales préfrontales. [4]

- 2.1.d Les agonistes aux récepteurs monoaminergiques

Cette classe de récepteurs se différencie des autres par le fait de leur absence d'action sur le processus même de recapture aux monoamines.

La miansérine (Athymil®), antidépresseur tétracyclique et son dérivé structurel qu'est la mirtazapine (Norset®) représentent une classe d'inhibiteurs, par action antagoniste, des récepteurs α_2 de la noradrénaline. En effet, ces composés vont augmenter l'activité des systèmes monoaminergiques centraux. Le blocage exercé sur les récepteurs de type α_2 situés au niveau des terminaisons axonale des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques, provoque une augmentation de la libération synaptique de ces deux monoamines.

2.2 Importance du système sérotoninergique

Le détail des mécanismes d'action des anti-dépresseurs ci dessus a permis de mettre en exergue les caractéristiques biologiques d'un déficit marqué quant à la synthèse et le catabolisme de sérotonine

et d'une défaillance dans le cadre du système de recapture de cette même monoamine, au niveau des terminaisons axonales en position pré ou post-synaptique.

- 2.2.a Atteinte fonctionnelle dans la synthèse de la sérotonine

Le processus biochimique qui marque la synthèse même de la sérotonine, se caractérise par deux étapes. L'acide aminé Tryptophane se transforme, sous l'action de l'enzyme *tryptophane hydroxylase*, en 5-hydroxy-L-Tryptophane, ensuite décarboxylé par la *5-hydroxytryptophane décarboxylase*, en 5-hydroxytryptamine ou plus communément connu sous le nom de Sérotonine. Cette synthèse a lieu au niveau des neurones sérotoninergiques des noyaux dorsaux et médians du raphé. Ainsi, plusieurs études scientifiques se consacrent à l'implication de cette structure dans la physiopathologie de la dépression.

Des études ont mis en évidence une diminution de la concentration plasmatique de L-tryptophane chez les patients atteints de dépression par rapport à celle de sujets sains [5].

D'autre part, le blocage expérimental de la synthèse de sérotonine soit par déplétion de son précurseur de synthèse, soit par perturbation des enzymes impliquées dans la synthèse biochimique de la sérotonine, ont permis de conforter les théories impliquant l'impact de la sérotonine et du phénomène de dépression.

Une déplétion aiguë en tryptophane par une méthode impliquant une restriction diététique de ce dernier [6], a montré une réapparition rapide des symptômes thymiques de la dépression chez des patients en phase de rémission qui avaient préalablement présentés un épisode dépressif majeur avec idées suicidaires ainsi que chez des patients étant encore sous traitement par ISRS [6]. De plus, ces mêmes effets dépressogènes ont été parallèlement observés chez les apparentés de premier degré de patients suggérant que cette réponse thymique pourrait être un marqueur de vulnérabilité à la dépression.

Des travaux incluant la *p*-chlorophénylalanine (PCPA) pour réduire la synthèse de la sérotonine, montre une concordance entre la concentration en tryptophane et l'activité dépressogène engendrée. En effet, l'utilisation de ce bloqueur de la tryptophane hydroxylase (PCPA) a montré des effets dépressogènes chez des patients déprimés en rémission et traités par des antidépresseurs sérotoninergiques [7].

Une autre expérience utilisant la tomographie à émission de positon (TEP) couplée à l'utilisation d'un radio-marqueur de synthèse sérotoninergique, l'alpha-[¹¹C]-méthyl-L-tryptophane, a permis d'objectiver une diminution de capture de ce précurseur pour la synthèse de la sérotonine dans de

nombreuses régions cérébrales limbique, comme le cortex cingulaire antérieur et cortex temporal mésial, impliqués dans l'intégration de signaux émotionnels et la thymie des patients déprimés.[7] Ainsi, l'ensemble de ces observations tendent donc à mettre réellement en lien le déficit central en sérotonine dans la dépression majeure et impliquent ce neurotransmetteur comme acteur du phénomène anti-dépressif.

- 2.2.b. Atteinte fonctionnelle dans la recapture de la sérotonine

La protéine responsable du transport de la sérotonine (SERT) est retrouvée au niveau de la surface des neurones sérotoninergiques post-synaptiques ainsi que sur la surface des plaquettes sanguines. Ce transporteur est impliqué dans le processus de recapture de la sérotonine et représente la cible principale des anti-dépresseurs appartenant à la classe des ISRS.

Une diminution de la densité de SERT, en réponse à l'administration d'ISRS sur une période d'environ quinze jours, correspondant à la latence de survenue de l'effet clinique de cette classe thérapeutique, a été observée au cours d'études *in vitro* et *in vivo*. Ainsi une altération fonctionnelle de ce processus est observée au cours de la dépression [8].

Des hypothèses basées sur une régulation identique du SERT au niveau neuronal comme plaquettaire [9], ont pu, via des expériences de radio-marquage des antidépresseurs, prouver une diminution de sa densité, également au niveau plaquettaire. Ce marqueur se normalise grâce au traitement anti-dépresseur et s'accompagne, cliniquement d'une rémission symptomatique de la dépression. Ainsi, nous pouvons suggérer que ce transporteur, impliqué dans la recapture de la sérotonine au niveau des neurones post-synaptiques, est un marqueur « caractéristique » de la dépression.

3. Autres mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dépression

3.1. Dépression et inflammation

Les quantités croissantes de données, suggèrent que les réponses inflammatoires jouent un rôle important dans la physiopathologie de la dépression.

De nombreuses études indiquent ainsi que la libération de certaines cytokines, comme les interleukines 1 bêta (IL-1B), 6 (IL-6), 8 (IL-8) ou le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFalpha), contribuent au développement d'un épisode dépressif majeur.[10,11] Il a notamment été rapporté qu'une élévation des concentrations périphériques d'IL-6 expose à une augmentation du risque de survenue d'un épisode dépressif majeur, [10] en sachant que les effets sont d'autant plus marqués dans le cas de la protéine C-réactive (CRP pour *C-Reactive Protein*) reconnu comme un marqueur biologique précoce de la réaction inflammatoire. [10,11] Une méta analyse portant sur un total de 24 études du profil cytokinique, retrouve principalement des concentrations plasmatiques élevées d'IL6 et de TNFα chez les sujets déprimés. Des données de patients traités par immunothérapie, à partir de cytokines, montrent qu'une administration chronique s'accompagne de l'apparition d'une dépression majeure chez 50% des patients traités. [12]

Ces effets reposent sur l'action des cytokines pro-inflammatoires sur le système neuroendocrinien, plus précisément sur l'axe corticotrope, concourant puissamment à son activation, [12] via la forme inductible de l'oxyde nitrique synthase (NOS) transformant la L-arginine en oxyde nitrique NO, ou celle de la cyclo-oxygénase 2 (COX 2) permettant la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique.

Ces cytokines pro-inflammatoires ont également pour cible les systèmes de neurotransmission monoaminergique, réduisant la synthèse de la sérotonine et de la dopamine à travers certaines voies enzymatiques comme celle de l'indole-amine 2,3-dioxygénase (IDO) ou de la guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 (GTP-CH1). La déficience en tétrahydrobioptérine (BH4), produit de la GTP-CH1 et cofacteur des enzymes de synthèse de la sérotonine et de la dopamine, que sont respectivement la tryptophane hydroxylase et la tyrosine hydroxylase, intervient dans cette réduction dans la réduction de la production centrale des deux monoamines. [12] Cette altération fonctionnelle de la BH4 contribue parallèlement au stress oxydant avec ses différents marqueurs tel que le malondialdéhyde (MDA), reflétant la dégradation peroxydative des lipides ou encore le 8 hydroxy-2-déoxyguanosine (8-OH-2-DG) provenant de l'oxydation de l'ADN, retrouvés à des niveaux élevés dans le plasma des patients déprimés.[13]

Au delà des relations étroites entretenues avec le stress oxydant et ses principaux acteurs, les cytokines pro-inflammatoires sont susceptibles d'altérer le fonctionnement des réseaux et systèmes de plasticité synaptique en privilégiant la formation de l'acide quinolinique, particulièrement neurotoxique, en tant que métabolite de la voie de la kinurénine, elle-même produit de la tryptophane par l'IDO.

Il a également été démontré que les cytokines pro-inflammatoires interagissent avec de nombreux

domaines physiopathologiques impliqués dans la dépression, notamment le métabolisme des neurotransmetteurs, la fonction neuro endocrinienne, la plasticité synaptique et le comportement. Ainsi, une administration d'interféron alpha (IFN α) entraîne un syndrome dépressif pour 50% de l'échantillon de l'essai. Ces effets sont liés à l'activation marquée de l'axe corticotrope. D'autre part, le stress qui est connu pour induire une élévation du stress oxydatif et représente également un facteur de l'inflammation qui peut engendrer des effets sur le système nerveux sympathique et parasympathique. [14]

Des travaux récents suggèrent que l'inflammation pourrait également participer à la résistance thérapeutique. En effet, bien que les traitements antidépresseurs tendent à abaisser les taux de cytokines pro-inflammatoires, diverses études indiquent que les concentrations périphériques d'IL6 et de TNF α , sont plus élevées avant l'instauration d'un traitement antidépresseur par escitalopram ou amitriptyline chez les patients déprimés considérés comme non répondeurs, comparativement aux répondeurs lors des évaluations cliniques réalisées après six, voire douze semaines de traitement. [15]

Cette recherche, très activement menée ces dernières années sur l'implication des processus immunitaires et inflammatoires, a donné lieu à un certain nombre d'applications thérapeutiques dans le domaine de la dépression majeure avec notamment, l'utilisation de l'acide acétylsalicylique, inhibiteur des cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2). Il a ainsi été rapporté que l'adjonction de l'acide acétylsalicylique au dosage quotidien de 160 mg durant quatre semaines chez les patients déprimés ne répondant pas à quatre semaines de traitement par antidépresseurs bien conduit à l'aide d'un Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), permet d'observer une réponse thérapeutique, à savoir, une réduction de 50 % et plus, de la sévérité des symptômes sur HRSD (pour *Hamilton Rating Scale for Depression* = échelle de dépression d'Hamilton), dans 52,4% des cas avec un effet thérapeutique mis en évidence dès la première semaine de traitement.[16]

Des résultats analogues ont été rapportés dans le cadre d'une étude randomisée, en double insu contre placebo, examinant les effets thérapeutiques d'un inhibiteur sélectif de COX-2 comme Célécoxib à posologie de 400mg/j prescrit pendant six semaines en association avec la Réboxétine (4-10 mg/j), antidépresseur de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline. Le Célécoxib permet ainsi d'obtenir une réduction de 69% des scores HRSD contre seulement 49% sous placebo. Cette réduction de la sévérité des manifestations dépressives s'est également trouvée positivement corrélée avec la diminution des concentrations périphériques d'IL-6 sous traitement.

[17]

Dans le même registre, l'Infliximab, inhibiteur du TNF α , administré à 3 reprises à dose de 5 mg/j sur une période de six semaines, améliore significativement la symptomatologie dépressive des patients avec 62 % de répondeurs contre seulement 33 % sous placebo. Ces effets ne sont néanmoins retrouvés que lorsque les concentrations en CRP pré-thérapeutiques, dépassent le seuil de 5mg/L. [18]

L'ensemble des connaissances acquises dans le champ de l'Immunité et de l'Inflammation semble ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques prometteuses pour prendre en charge la dépression. Les effets des inhibiteurs des principaux médiateurs de la réponse inflammatoire n'ont été étudiés que sur des échantillons de taille relativement limitée de sujets déprimés, se devant d'être évalué de façon plus large, permettant ainsi de mieux cerner leur profil de tolérance.

L'ensemble de ces résultats suggèrent que cibler les cytokines pro-inflammatoires et leurs voies de signalisation pourrait représenter une nouvelle stratégie pour traiter la dépression.

3.2. Dépression et axe corticotrope

L'exploration des altérations de la fonction corticotrope dans la dépression a fait l'objet d'une attention toute particulière de la part des chercheurs tout au long de ces quarante dernières années . Sur le plan de l'organisation générale, l'axe corticotrope suit l'organisation des grands systèmes neuroendocriniens : un centre d'intégration cérébral, l'Hypothalamus, situé sous le thalamus, qui reçoit les afférences des centres nerveux supérieurs. La CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*) parvient à l'hypophyse antérieure et stimule la sécrétion de la corticotropine ACTH (*Adenocortitropin Hormone*). L'ACTH passe au niveau sanguin et atteint les glandes surrénales et plus particulièrement, les corticosurrénales, provoquant la libération des hormones glucocorticoïdes, principalement représentées par le cortisol. Ces dernières contrôlent leur propre sécrétion en exerçant un rétrocontrôle négatif au niveau de l'Hypophyse antérieure, de l'Hypothalamus et de l'Hippocampe, inhibant ainsi les sécrétions d'ACTH et de CRH.

Les hormones glucocorticoïdes exercent leurs effets au niveau du système nerveux central via deux types de récepteurs intracellulaires : les récepteurs de type I ou *minéralocorticoïdes* et les récepteurs de type II ou *glucocorticoïdes*. Il a été proposé que les Minéralocorticoïdes interviendraient dans les

effets toniques des hormones glucocorticoïdes tandis que les glucocorticoïdes seraient plus spécifiquement impliqués dans les effets phasiques, comme les réponses au stress. Les hormones glucocorticoïdes se trouvent impliquées dans la modulation de certaines fonctions cérébrales supérieures incluant la cognition (attention, mémoire) et les émotions (humeur, anxiété).[19]

Il a été observé, chez les patients déprimés une augmentation d'environ deux fois la norme de l'excrétion urinaire de cortisol. Ces concentrations plasmatiques sont anormalement élevées tout au long du nyctémère avec des changements chronobiologiques et notamment une avance de phase du début de l'élévation nocturne responsable d'une période de quiescence inexistante. Les niveaux de cortisol ne cessent de décroître dès le début de la soirée alors que chez l'individu sain, le déclin ne se poursuit que jusqu'à minuit environ. Cet hypercortisolisme semble avoir une origine haute. Et mettre en jeu l'hypothalamus et son neuropeptide : le CRH. Il a ainsi été rapporté une élévation du taux de CRH dans le liquide céphalorachidien (LCR) des sujets déprimés. [20] Ces résultats sont en parfait accord avec les analyses *post-mortem* de cerveaux de sujets déprimés. En effet, d'importantes quantités d'ARNm codant le CRH au niveau hypothalamique et de son noyau paraventriculaire qui se montre plus riche en neurones à CRH. Les niveaux plasmatiques d'ACTH sont également plus élevés chez les sujets déprimés. Néanmoins, l'hypersecretion de CRH est responsable d'une désensibilisation de ses récepteurs. Une altération du rétrocontrôle négatif exercé par le cortisol sur l'axe corticotrope a été parallèlement observé avec la mise en évidence expérimentale d'un échappement à l'action inhibitrice de la dexaméthasone, agoniste des glucocorticoïdes, concernant selon les études, 20 à 70% des patients souffrant de dépression majeure. [21]

Des travaux menés sur animaux en laboratoire mettent en évidence qu'une surexpression des Minéralocorticoïdes est associée à une moindre densité de Glucocorticoïdes au niveau de l'hippocampe.

C'est ainsi qu'une suppression plus importante de la sécrétion du cortisol en réponse à une administration de Dexaméthasone a pu être observée chez les patients déprimés.

Il en est de même pour les Minéralocorticoïdes dont la stimulation par un agoniste, comme la fluorohydrocortisone, est suivie de niveaux plasmatiques du cortisol plus élevés chez les patients déprimés, comparativement aux témoins sains.[19] Ces résultats vont dans le sens de ceux retrouvant une diminution des niveaux d'ARNm codant pour les Minéralocorticoïdes au niveau des régions corticales clefs, comme le cortex préfrontal dorsolatéral ou le cortex cingulaire antérieur, connu pour jouer un rôle majeur dans l'expression de la symptomatologie de la dépression.

Par ailleurs, les travaux portant sur l'étude de la réponse de l'axe corticotrope à un stress psychosocial chez le sujet déprimé, ont également montré des résultats variés ; cette réponse apparaissant tantôt diminuée, tantôt normale, tantôt augmentée [22]. Un certain nombre de variables peuvent être susceptibles de jouer sur la réponse de l'axe corticotrope en situation de stress. Comme la notion d'antécédents de maltraitance durant l'enfance-associée à une diminution de la sécrétion de cortisol. De même, une moindre activité surrénalienne a été observée lorsque les expériences étaient réalisées l'après midi. Le tempérament, a été positivement corrélé aux scores d'anxiété, a été associé à une augmentation de l'axe corticotrope. D'autre part, le retour à des taux plasmatiques normaux de cortisol se fait plus lentement chez les sujets déprimés que chez les individus sains. Ceci est donc en corrélation avec la diminution du rétrocontrôle négatif des hormones glucocorticoïdes mises en évidence dans de nombreuses études chez les sujets et la densité réduite des Glucocorticoïdes au niveau de l'Hippocampe impliqué dans cette rétroaction négative. [22]

Ces perturbations fonctionnelles de l'axe corticotrope, dont l'augmentation des niveaux de cortisol observés le matin au réveil, ont été parallèlement associées à la vulnérabilité dépressive sur la base de l'évaluation qui en est faite chez les apparentés au premier degré de patients déprimés, montrant un risque clairement accru de présenter un épisode dépressif majeur, puisque multiplié par 2 à 4. [23] L'ensemble de ces données neuroendocriniennes mettent en évidence une hyperactivité de l'axe corticotrope dans le cadre de la dépression.

Un autre fait se caractérisant par une atrophie de l'Hippocampe. Cette détérioration Hippocampique a été associée à la survenue même de la dépression et à certains paramètres comme la durée et le nombre de récurrences de la pathologie.

L'identification des dysfonctionnements de l'axe corticotrope dans la dépression majeure conduit à l'utilisation d'agents pharmacologiques caractéristiques. La *mifépristone* présente des propriétés antiglucocorticoïdes en tant qu'antagoniste aux Glucocorticoïdes (au delà de leurs propriétés antiprogestatives et de leur indication classique dans l'Interruption Volontaire de Grossesse). Des données ont ainsi rapportées les effets bénéfiques de la *Mifépristone* dans le traitement de la dépression majeure. Administrée à dose de 200mg/j pendant, au plus huit semaines, la *Mifépristone* a permis une nette amélioration de la symptomatologie dépressive, comme en témoigne une réduction comprise entre 20 et 70 % des scores à l'échelle de dépression de Hamilton (HSRD, *Hamilton Rating Scale for Depression*). Des doses bien supérieures de *Mifépristone* à 600 voire 1200mg/j se sont avérées rapidement efficaces dans la prise en charge des épisodes dépressifs majeurs d'intensité sévères et même associés à des troubles psychotiques avec une réduction de 25 à 35 % des scores de HRSD après quatre à sept jours de traitement. [24]

3.3.Dépression population cible

La société occidentale semble être plus exposée à ce trouble, puisqu'à l'heure actuelle, on dénombre environ 350 million de patients diagnostiqués. Cet état affecte tous les âges mais principalement les adolescents jusqu'à l'adulte. Les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes et l'importance d'une prise en charge rapide et pertinente est essentielle pour éviter toute dégradation ou rechute de la pathologie, tout en évitant l'ultime stade qui est le suicide.

Selon un rapport publié par l'OMS, la dépression sera en 2020, la deuxième cause d'incapacité dans le monde après les maladies cardiovasculaires. Ceci souligne donc le besoin important de traitements efficaces pour y remédier.

Pour mesurer les prévalences de cette maladie appelée « épisode dépressif caractérisé » (E.D.C) en clinique, le Baromètre santé s'appuie depuis 2005, sur le description du CIDI-SF (*Composite International Diagnostic Interview-Short Form*). En effet, c'est en 2005 que fut réalisée la plus vaste enquête de sondage : ANADEP, qui fût effectuée en population générale, sur le thème de la dépression par l'Institut National de la Prévention et de l'Éducation pour la Santé (INPES), on en arrive à la conclusion suivante :

- 18 % des Français ont présentés un épisode dépressif majeur au cours de leur vie.
- 45 % soit, près de la moitié des personnes interrogées a vécu une période de tristesse ou de perte d'intérêt d'au moins deux semaines au cours de sa vie, ce qui représente le symptôme principal de l'EDM (Épisode Dépressif Majeur).

Si l'on prend en compte la présence de symptômes supplémentaires, 18 % des personnes interrogés ont déclaré avoir présenté un EDM au cours de leur vie, la moitié d'entre elles étant des épisodes sévères. 59 % des personnes ne souffrent que d'un seul épisode au cours de leur vie.

Ce fût, selon Astrid Chevance et Raphaël Gaillard, co-signataires de l'éditorial « *la seule étude européenne pouvant représenter des résultats comparables sur une durée aussi longue* ».

- Prévalence en hausse :

Les résultats sont préoccupants. En 2017, 9,8% des Français âgés de 18 à 75 ans ont souffert d'un EDC. Une prévalence en constante augmentation avec une hausse de 1,8 points entre 2010 et 2017, après une période de stabilité de 5 ans.

Dans cette enquête de C. Léon et coll. menée sur plus de 25000 personnes, l'EDC était défini par au moins un symptôme principal (vivre au moins 2 semaines consécutives avec un sentiment de

tristesse, déprime, sans espoir ou ayant perdu de l'intérêt pour la plupart des choses), au moins trois symptômes secondaires (se sentir épuisé, avoir pris ou perdu 5Kg, avoir plus de difficulté à dormir, plus de mal à se concentrer, un sentiment de dévalorisation...) et un retentissement sur les activités habituelles.

- Les Femmes en premières ligne

Toute la population n'est pas touchée de façon identique.

Les femmes (13%) sont deux fois plus concernées que les hommes (6,4%) et subissent de plein fouet la hausse des épisodes dépressifs caractérisés (+2,7 point en 7 ans).

- L'âge

Élément déterminant. Les 18-24 ans sont les plus touchés par l'EDC (11,7% de la population) tout comme les 35-44 ans (11,7%). C'est dans cette tranche d'âge que la hausse a été la plus forte entre 2010 et 2017 : +4,4 points. Si les tranches d'âges les plus âgées sont les plus concernées, le Baromètre constate néanmoins une augmentation de près de 2 points entre 2010 et 2017 chez les 65-75 ans, la deuxième plus forte hausse par tranche d'âge.

- Situation

Le Baromètre montre enfin que les chômeurs et les personnes au foyer sont deux fois plus touchés que les autres. En outre, par rapport au revenus les plus élevés, l'étude note que « *les personnes déclarant les plus faibles revenus par UC restaient les plus exposés avec une augmentation de plus de 3 points entre 2010 et 2017.* »

3.4. Contexte sociétal

« *Le capitalisme forge sa propre humanité* » avait déclaré le cinéaste Italien *Pasolini*.

Comme toute démarche scientifique, il est important et nécessaire d'analyser le caractère environnemental dans lequel les individus les plus touchés par cette affection que nous décrivons ici, la dépression, sont baignés. Ainsi, des sociologues se sont penchés sur la survenue de phénomènes dépressifs dans le contexte de notre société occidentale et mettent en lien l'influence du milieu social et l'augmentation de la fréquence de cette symptomatologie dépressive.

Nous essaierons de mettre en avant toutes les caractéristiques propre à ce milieu et comment celui-ci influence l'intégrité de la personne.

Le contexte économique de notre société occidentale répond à une dynamique concurrentielle et commune, propre aux pays développés qui se rejoignent, pour la plupart, sur une politique au caractère dit : libéral. Ceci s'instille dans les rapports internes (travail, famille, éducation, morale...). Historiquement, le libéralisme se définit comme une doctrine philosophique, politique et morale, principalement fondée sur la liberté et la reconnaissance ou valorisation de l'individu. Les droits fondamentaux, propres à chacun, prennent une valeur plus conséquente face aux « normes » pré-établies, qui régissent depuis tout temps, les codes sociétaux sous couvert du droit à exprimer les volontés individuelles, contraintes par ces codes.

La souffrance dépressive se constate principalement chez les travailleurs salariés ou cadres, chez qui un « épuisement global » se décrit ainsi qu'une non reconnaissance de la valeur de leur travail.

Notons que c'est par l'évolution de la structure économique, qui est passée d'une économie de *production* jusqu'à la fin des années 60 à une économie de *service* à ce jour, que l'on peut tisser un lien avec la dépression. Réciproquement ces deux types d'économies se distinguent par leur dimension sociale du fait que *l'économie de production* amène à la création, l'échange de savoir et de mise en application concrète, dans un espace de temps clairement défini alors que *l'économie de service* est affirmée principalement par des fonctions de gestion, de programmation et de recherche au développement. Cette dernière s'affirme par le rôle à l'investissement *immatériel* principalement. Ainsi une perte de repère à la valeur absolue du travail créé est ressentie par les travailleurs sans compter les tensions sur le marché du travail qui amènent à des politiques de nouvelles organisation de « management » dans les entreprises qui, dans certains cas, engendre des stress très importants chez les employés. Le cadre professionnel change donc avec des politiques industrielles plus compétitives et où la performance et la rentabilité deviennent des objectifs essentiels oubliant le

bien-être des salariés.

Les troubles psychosociaux représentent aujourd'hui le premier problème de santé au travail observés dans les centres de consultation de pathologies professionnelles. L'émergence du burn-out reste une réalité mal définie et mal quantifiée, pointe le rapport « relatif au syndrome d'épuisement professionnel » présenté à l'Assemblée nationale le 9 février 2017. Ce même rapport du 9 février 2017 met en exergue plusieurs évolutions structurelles du monde du travail, qui ont pu favoriser l'émergence de ce type de pathologie et évidemment, la dépression. En premier lieu, l'intensification du travail commandée par « *une économie toujours plus concurrentielle et mondialisée* », qui a incité les entreprises à rationaliser au maximum les processus de production. Il a été mis en évidence les corrélation entre profession et la survenue de dépression au long cours et dont la prévalence augmente dans les entreprises à politique concurrentielle importante.

Cette instabilité relationnelle se caractérise ainsi dans les rapports hiérarchiques professionnels mais également au sein même des individus et se caractérise par la perte de repères éducatifs, mais aussi moraux ou religieux, l'abandon de rites accompagnants les grands événements de la vie ou de la mort qui font disparaître un espace de projection dans lequel une place était assignée à chacun et les liens sociaux définis par des convenances. Ceci tend à générer une instabilité émotionnelle importante qui s'instille au sein même des comportements entre les individus. De façon évidente, l'individu est incité à s'occuper de son image plus que de celle du groupe. Mais cette image individuelle est fragile, peu étayée en raison de l'absence de représentation commune ce qui conduit à l'hypothèse de « l'incertitude identitaire » du sujet contemporain, qui s'accompagne d'une difficulté à donner un sens aux frustrations et aux épreuves. Ceci est accentué par la présence constante des réseaux sociaux qui participent à cette tentative d'affirmation identitaire, noyée par les références idéalistes.

La valeur humaine est bannie au profit de la rentabilité que chacun peut engendrer.

Il est donc à prendre en compte l'ensemble de ces facteurs qui certes, sont de volonté commune dans ce monde que nous façonnons mais qui présentent toutefois des limites puisque l'atteinte personnelle et existentielle est fortement remise en question.

3.5.Dépression et hérédité

Alors que cette affection psychiatrique est de plus en plus décrite dans notre société, la dépression semble être inscrite dans le patrimoine génétique puisque certaines études ont mis en évidence le caractère héréditaire de cette pathologie.

En effet, selon l'INSERM, les gènes impliqués dans le transport de la sérotonine sont mutés chez les patients dépressifs de même que le gène codant pour le facteur BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) impliqué dans la prolifération, différenciation et survie neuronale. [25,26]

D'autre part, les gènes codant pour les différents sous types d'Apo E semble manifester un facteur de risque pour certaine pathologie dont la dépression. En effet, l'Apo E4, impliqué dans l'apparition d'athérosclérose chez les patients, semble également être un signe dans la survenue de l'état dépressif chez les populations occidentales. C'est en effet la copie de la variante de l'Apo E4 qui serait synonyme d'apparition plus certaine de l'état dépressif.[26]

Il a été constaté que la probabilité d'apparition d'un syndrome dépressif, pour un individu dont les parents souffrent de dépression ou qui auraient présenté un cas, est augmenté chez cet individu.

D'autre part, l'étude de jumeaux monozygotes renforce cette théorie. En effet, ces derniers partagent 100% de leur matériel génétique. La survenue d'une épisode dépressif majeur (EDM) chez un jumeau monozygote est statistiquement plus élevée si son jumeau monozygote l'a également développé. Il s'agit d'une concordance de phénotype.

A ce jour, aucun gène n'a été mis en évidence dans le génome humain. Mais les études se concentrent autour d'un gène codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR). Ce gène présente un promoteur sous deux formes : « court » ou « long ».

L'étude de Caspi et al, montre que les patients porteur de l'allèle court sont plus à risque de déclencher une dépression face aux événements de vie stressants que les porteurs de l'allèle long. La forme « allèle long » agirait donc comme un élément protecteur face à la dépression tandis que la forme « courte » du promoteur du gène 5-HTTLPR serait un facteur de vulnérabilité. [27]

Cependant la constatation n'est pas systématique, la place de l'environnement reste donc très importante.

4. Antidépresseurs et leurs limites : Effets indésirables-Interactions médicamenteuses-Contres indications

Si les différentes classes d'anti-dépresseurs ont prouvé une efficacité relative dans la prise en charge de la dépression, ces derniers constituent toutefois une limite, du fait de leurs effets secondaires durant les traitements et post-traitements ainsi que les nombreuses interactions médicamenteuses dont ils font l'objet.

Nous nous intéresserons ici à la description tout d'abord, générale, des effets indésirables puis nous détaillerons, classe par classe les effets secondaires ainsi que les interactions médicamenteuses possibles.

Ceci mettra en avant l'impact de tels traitements sur l'individu, le retentissement sur sa qualité de vie et *in fine* l'intérêt de trouver d'autres solutions de prise en charge.

- De façon générale, les anti-dépresseurs vont avoir un impact au niveau du *système périphérique cholinergique* par effet inhibiteur. Ceci se ressentira de façon clinique par une sécheresse *buccale*, des *troubles de l'accommodation*, *rétention urinaire*, *constipation* et une *tachycardie*. Une atteinte au niveau central se caractérisera par des *tremblements des extrémités*, *troubles mnésiques*, *confusions* voire *convulsions* surtout chez l'épileptique et l'alcoolique chronique. Ceci concerne les anti-dépresseurs Tricycliques, les IMAO et les IRSNA principalement.
- La stimulation soudaine des récepteurs sérotoninergiques provoque, en début de traitement, *anxiété*, *nervosité*, *vertiges*, *céphalées*, *somnolence*, *troubles du sommeil* et *syndrômes gastro-intestinaux* de type : *nausées*, *vomissements*, *diarrhées* (ou *constipation* comme vu précédemment).
- À plus long terme, des effets non souhaités vont persister notamment au niveau de la sphère sexuelle avec : *anorgasmie*, *anéjaculation*, *diminution du désir sexuel* et *dysfonction érectile*. Ces derniers étant plus fréquents avec les ISRS qu'avec les Tricycliques ou les IMAO.
- Le blocage adrénergique périphérique va engendrer : *hypotension orthostatique* qui peut être dangereuse surtout chez les personnes âgées avec risque de chute augmenté, *tachycardie*

réflexe, vertiges et au niveau central : sédation résiduelle.

- Avec les anti-dépresseurs Tricycliques, une toxicité est reconnue sur la sphère cardiaque avec : *troubles de la conduction, arythmies et Insuffisance cardiaque congestive*, mais aussi des atteintes engendrant : convulsions et *dépression respiratoire*.
- Des effets endocriniens avec *sécrétions inappropriées d'hormone anti-diurétique (SIADH)* sont également relevés lors de traitements par les Tricycliques. Ils peuvent entraîner des *perturbations métaboliques avec pertes de poids*, dans le cas précis de la Fluoxétine en début de traitement, ou le plus souvent, une *prise de poids*. La prise de poids ainsi que la sédation est aussi due au fait de la forte affinité pour les récepteurs H1 de l'Histamine (action inhibitrice). La sédation étant aussi un argument en faveur de la prise au coucher.
- Les ISRS peuvent aussi être à l'origine de virage maniaque, avec des résultats très hétérogènes en terme d'incidence, puisque estimés à 10-20% des cas par certains auteurs ou inférieur à 5% par d'autres.
- Des *augmentations des transaminases* pouvant aller jusqu'à des *hépatites cholestatiques* sont retrouvées en cas de traitement par Tricycliques ou *hépatites cytolytique* voire *hépatites sévères* sous IMAO.

4.1. Les différentes classes thérapeutiques :

- **Les Imipraminiques :**

Effets indésirables :

Les effets neuropsychiques : Des réactivations anxieuses ou délirantes sont possibles, ainsi qu'une inversion trop rapide de l'humeur pouvant conduire à un état maniaque. Classiquement, on décrit la levée de l'inhibition comportementale (plus rapide que l'amélioration de l'humeur dépressive) majorant le risque suicidaire et pouvant nécessiter une co-thérapie, aujourd'hui non standardisée (benzodiazépine ou neuroleptique). Chez le sujet âgé, des syndromes confusionnels sont décrits, souvent mis sur le compte des propriétés anticholinergiques et s'amendant généralement avec la réduction de la posologie. On peut rencontrer des troubles du sommeil, des tremblements. Le seuil

épileptogène est abaissé.

Les effets atropiniques : C'est le pendant des propriétés anticholinergiques des antidépresseurs tricycliques. La sécheresse buccale est fréquente (le Sulfarlem® est parfois nécessaire) ainsi que la constipation par diminution de la motilité intestinale. Au niveau oculaire, mydriase et troubles de l'accommodation sont décrits. La dysurie avec risque de rétention urinaire sur obstacle peut être observée.

Les effets cardio-vasculaires : L'hypotension ou la prescription de produits vaso-actifs comme l'heptaminol peut être utile. Les arythmies et les troubles de conduction avec risque de mort subite sont liés aux surdosages et représentent le risque majeur des antidépresseurs imipraminiques, notamment sur terrains prédisposés.

Les effets endocriniens : Les troubles de la sexualité seront imputés avec prudence aux antidépresseurs car ils font partie de la symptomatologie dépressive. Cependant les baisses de la libido ou des défauts d'érection en cours de traitement sont bien décrits. Des dysménorrhées, une hyperprolactinémie, une prise de poids et des mastodynies sont décrites.

Les troubles hématologiques (exceptionnels) : Des rashes cutanés allergiques, des réactions anaphylactiques aux sulfites contenus dans certaines formes injectables, des hépatites choléstatiques sont possibles.

Interactions médicamenteuses :

Elles sont nombreuses et relèvent généralement des associations déconseillées *et des précautions d'emploi mais certaines sont des Contre- indications (celles ci - doivent être connues en raison du risque de syndrome sérotoninergique):*

Contre- indications :

- + IMAO non sélectifs = *syndrome sérotoninergique* qui se manifeste par l'apparition (éventuellement brutale) d'un ensemble de symptômes pouvant entraîner le décès : agitation, confusion, hypomanie, hypo ou hypertension, tachycardie, myoclonies, tremblements, rigidité, hyperactivité).
- + sultopride = risque majoré de troubles du rythme

Maniement– Contre-indications :

Posologie suffisante et nécessité d’attendre 15 à 21 jours avant de juger de l’efficacité thérapeutique

- *Indications complémentaires:*

Algies rebelles : amitriptyline, imipramine

Énurésie : amitriptyline, imipramine, clomipramine

Prévention des accès de panique : clomipramine

Pédiatrie : dysthurie et troubles du comportement : maprotiline, imipramine

Précaution d’emploi: grossesse . Pas de risque chez l’animal ; pas de mise en évidence chez la femme mais phénomène d’imprégnation atropénique avec hyperexcitabilité chez le nouveau-né.

Contre-indications :

Les plus absolues sont représentées par les troubles sévères de la conduction cardiaque, le glaucome par fermeture de l’angle, les hypertrophies et adénomes prostatiques, l’hypersensibilité à l’un des produits.

L’association aux IMAO non sélectifs est contre-indiquée, la règle étant de respecter un intervalle de 15 jours après l’arrêt des IMAO (inversement, un intervalle de 5 jours est suffisant pour passer des antidépresseurs tricycliques aux IMAO).

L’intoxication aux tricycliques : *C’est une urgence qui engage le pronostic vital.*

Il existe un intervalle libre de 4 heures ou moins entre l’absorption d’une dose toxique et l’apparition des premiers signes. La survenue de troubles cardiaques fait toute la gravité de cette intoxication et nécessite une surveillance attentive en milieu spécialisé. Un lavage gastrique évacuateur est à pratiquer ainsi que les mesures de réanimation de base.

La conduite du traitement : *Que ce soit à l’hôpital par voie intraveineuse ou en ambulatoire, l’augmentation progressive des posologies est une règle à respecter. Il faut atteindre de façon progressive la posologie recommandée par le dictionnaire Vidal®. En raison du délai d’action des antidépresseurs, il est prudent d’attendre trois semaines de traitement avant de décréter l’échec thérapeutique et de changer de molécule.*

- **Les IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydable**

Effets indésirables :

- Effets atropiniques : sécheresse buccale, troubles de l'accommodation, tachycardies, sueurs, bouffées de chaleur, constipation, rétention d'urines
- Hypotension orthostatique
- Insomnie
- Accès brutal d'hypertension
- Céphalées sévères
- Hépatites cytolytiques (rares)
- Tentative de suicide, inversion de l'humeur, délire

Les effets indésirables sont liés essentiellement au blocage de la dégradation des catécholamines, notamment périphériques : Les hypotensions orthostatiques sont fréquentes, les accès hypertensifs soudains sont décrits, notamment en cas de prise alimentaire de tyramine. Des troubles neurologiques comme des polynévrites, des convulsions, sont possibles. Des hépatites fulminantes sont à l'origine du retrait du marché de la plupart des IMAO de type hydrazide. En cas d'anesthésie générale, un délai de quinze jours doit être respecté. Les aliments riche en tyramine sont interdits pendant le traitement, ainsi que l'association à d'autres médicaments.

Interactions médicamenteuses :

Les Contre- indications sont nombreuses *et compliquent le maniement de cette classe* (celles ci - doivent être connues, risque de syndrome sérotoninergique :

Contre-indications

- + antidépresseurs imipraminiques , IRRS, et inhibiteurs de la recapture NA et 5HT, pethidine, tramadol, dextrométhorpane = syndrome sérotoninergique
- + l-DOPA = potentialisation des effets pharmacologiques
- + réserpine = agitation psychomotrice
- + sympathomimétiques alpha, sympathomimétiques indirects = crises hypertensives

Maniement- Contre-indications :

- Ne pas associer aux aliments riches en tyramine et tryptophane. (fromage « cheese effect »),

choux.), ni caféine (risque crise hypertensive)

- Effets inhibiteurs prolongés même après arrêt du traitement.

Interactions médicamenteuses :

-Mise en garde du malade contre automédication en raison des interactions

-Contrôles réguliers pression artérielle, fonction rénale, fonction hépatique.

Contre-indications :

insuffisance hépatique, phéochromocytome, grossesse, insuffisance cardiaque décompensée.

• **Les inhibiteurs de la recapture de la Sérotonine :**

Effets indésirables très divers et propres à chaque molécule :

- Pas de troubles atropiniques

- Autres effets indésirables : Ils concernent le plus souvent l'appareil digestif, avec des nausées, des vomissements et à un moindre degré, des constipations et de l'anorexie. *Des insomnies sont décrites ainsi que des céphalées, des accès hypersudatifs et des baisses de la libido. Des syndromes de sevrage ont été décrits, d'où la règle de la décroissance posologique lorsqu'on envisage d'arrêter le traitement.*

- Le syndrome sérotoninergique, souvent méconnu, justifie l'arrêt immédiat du traitement. *Il est lié à certains surdosages ou à des interactions et peut entraîner une hospitalisation, voire la mise en jeu du pronostic vital. Il associe un ensemble de symptômes d'ordre digestifs (diarrhée), végétatifs (sueurs, dysrégulation thermique, hypo ou hypertension), moteurs (myoclonies, tremblements), neuropsychiques (confusion, agitation voire coma).*

Interactions médicamenteuses :

Elles sont à connaître, les IRSS étant capables d'interagir avec des médicaments concomitantes, selon les mécanismes suivants :

Contre-indications :

Association à d'autres produits sérotoninergiques : le risque de syndrome sérotoninergique déconseille fortement l'association aux IMAO même sélectifs, à la clomipramine et à la buspirone.

Maniement– Contre-indications :

Lors d'un changement de classe respecter un intervalle sans traitement suffisant pour limiter les

- interactions médicamenteuses :
- passage d'un IMAO non sélectifs (ou de type B) vers les IRSS : 15 jours
- passage d'un IRSS vers un IMAO non sélectifs (ou de type B) : 7 jours (5 semaines pour la fluoxétine)

Contre-indications :

- Associations médicamenteuses
- Grossesse et allaitement : innocuité non établie

Les antagonistes de la recapture de la NA et 5HT

Effets indésirables :

Apparus au cours des études n'ont que rarement entraîné l'arrêt du traitement.

On a décrit des vertiges, des accès de chaleur et d'hypersudation, des signes digestifs à type de vomissements et de nausées. Moins fréquemment ont été rapporté des sécheresses buccales, constipations.

De façon exceptionnelle, un syndrome sérotoninergique peut survenir, risque majoré par l'association aux IMAO.

Contre-indications : association aux IMAO

Ainsi, nous avons pu constater l'implication de grands systèmes (immunitaire, corticotrope, sociétaux, héréditaires...etc) qui relatent la complexité de cette pathologie qu'est la dépression.

L'impact des potentiels effets indésirables consécutifs aux traitements et la rigueur à laquelle doivent faire face les patients, pour éviter toutes interactions médicamenteuses, suggère de trouver de nouvelles alternatives quant à une prise en charge plus globale et « efficace », avec moins d'effets secondaires et mieux accepté par les patients. Même si pour le moment, ces antidépresseurs restent prescrits en première intention, de nouveaux espoirs s'ouvrent à l'heure actuelle par les données récentes sur l'étude du microbiote intestinal dont nous verrons les caractéristiques dans cette seconde partie de thèse.

II. SECONDE PARTIE: Le Microbiote intestinal

Cette seconde partie va s'intéresser au Microbiote intestinal, système de plus en plus étudié, et qui pourrait présenter un intérêt majeur dans la prise en charge de la dépression.

Pourquoi le choix du Microbiote intestinal ? Il est à considérer l'engouement pour l'étude de ce Microbiote dans la prise en charge de nombreuses affections dont la dépression. En effet, celui-ci se situe au carrefour entre environnement et milieu intérieur et pourrait jouer un rôle à la fois dans l'inflammation et l'activation immunitaire; perméabilité intestinale; perturbations dans l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien; dysrégulation neurotransmetteur / neuropeptide. Il s'agit ici de mettre en concordance l'impact des répercussions du milieu environnant sur la qualité de la flore et voir comment ceux-ci pondèrent la santé générale de l'hôte. De nombreuses avancées sont en cours et voyons d'ores et déjà les espoirs avérés dans le traitement de la dépression et les solutions futures qui pourraient être mises en place.

Nous détaillerons donc tout d'abord la composition de la flore intestinale (=microbiote) et nous essaierons de comprendre sa mécanique d'évolution. Par la suite nous verrons comment celle-ci peut jouer un rôle préventif voir curatif dans le traitement de la dépression, sujet qui nous intéresse ici.

1. Le Microbiote

1.1. Définition du Microbiote

Après avoir longtemps parlé de flore intestinale, on donne aujourd'hui, à l'ensemble des micro-organismes qui peuple nos intestins, le nom de *microbiote intestinal*.

Celui-ci est en étroite association mutualiste avec l'hôte. Sa mise en place post-natale récapitule, d'une certaine façon, la longue histoire de la co-évolution entre organismes supérieurs et microbiote intestinal.

Il est en effet intéressant de constater les influences du milieu extérieur sur cette flore microbienne et comment celle ci se module et engendre parfois des dérèglements qui peuvent affecter de façon

systémique, la santé de l'hôte. Une reconnaissance de plus en plus fine de l'importance de la symbiose microbiote-hôte pour le maintien de la santé et du bien-être de l'être humain a stimulé la nécessité de mieux connaître et de mieux comprendre le microbiote ainsi que son lien dans la survenue/traitement de certaines affections dont la dépression.

Si l'on parle de définition, il faut tout d'abord en venir à la caractérisation précise du microbiote et évoquer brièvement en amont les différentes techniques d'exploration moléculaire.

1.1.a. Les techniques au service de la connaissance de la composition du microbiote

Primairement, les analyses du microbiote se faisait par dénombrement grâce à l'observation microscopique directe, donnant seulement accès à 30% au mieux des micro-organismes qui constituent le microbiote intestinal. C'est par la suite, avec l'avènement du microséquençage, que les analyses ont tiré profit de l'aptitude à extraire l'information génétique complète des contenus intestinaux et à la caractériser par séquençage.

La vision actuelle fait ainsi suite à des travaux basés sur une approche ribosomale et métagénomique s'appuyant sur l'analyse comparée de séquence des gènes codant respectivement l'ARN ribosomal bactérien ou l'ensemble des gènes de tous les génomes (bactéries, levures, protistes, plasmides, phages).

1.1.b. Description taxonomique de la composition de la flore microbienne

La composition du microbiote va être déterminé par différents facteurs (innés et acquis) et les deux premières années de vie prédisent en quelque sorte, le devenir du microbiote et par conséquent, la santé de l'hôte. Il est suggéré qu'une période de « permissivité » relative existe de la naissance à la maturation du système immunitaire, période durant laquelle de nombreux facteurs se combinent pour déterminer ce que sera la composition du microbiote de l'adulte, dont :

-l'exposition plus ou moins aléatoire aux micro-organismes maternels et environnementaux,

-la pression de sélection écologique via les interaction microbiennes,

-l'alimentation et la génétique de l'hôte (notamment via les récepteurs et les substrats endogènes des mucines et des cellules épithéliales)

Les observations ont montré que la majorité des espèces bactériennes dominantes appartiennent à

trois *phyla* bactériens majeurs que sont :

- ➡ *Bacteroidetes*
- ➡ *Firmicutes*
- ➡ *Actinobacteria*

Si elles apparaissent relativement spécifique de l'individu et peu partagées dans la population humaine, il existe néanmoins une petite fraction de gènes du métagénome et d'espèces qui sont caractéristiques de la population humaine. C'est une petite fraction de l'immense diversité d'espèces reconnues par les approches moléculaires.

Le paysage écologique des microbiotes intestinaux humains présentant leur densité en fonction de leur composition en *genres* bactériens et illustrant les trois entérotypes avec leur genres dominant respectifs : *Bacteroides*, *Rominococcus*, *Prevotella*

De façon générale, les micro-organismes interagissent de façon synergique ou antagoniste. Il n'existe donc pas qu'une seule organisation possible mais des associations préférentielles qui déterminent notre écologie intestinale. Ainsi, il est avéré que les habitudes alimentaires au long cours pourraient avoir une influence majeure, l'entérotype *Bacteroides* étant dominant chez les individus ayant un régime occidental riche en sucres simples, protéines et graisses animales tandis que l'entérotype *Prevotella* est dominant chez les forts consommateurs de fruits et légumes.[28]

D'autre part, on peut tout à fait voir, au fil du temps, son microbiote parcourir les trois entérotypes sous l'influence de variations alimentaires, médicamenteuses ou pathologiques.

Ainsi nous pouvons dire que deux étapes sont marquantes dans la composition du microbiote intestinal. La première qui concerne la période de l'établissement de ce microbiote extrêmement divers et dont la composition sera quasiment celle de l'adulte à partir de 3 ans environs. La seconde, celle du vieillissement du microbiote qui, après une grande période de stabilité (nous le verrons), se modifie avec l'âge.

1.1.c. De la formation à la stabilité du microbiote intestinal

La composition du microbiote intestinal s'établit dans les premiers âges de la vie, influencé par :

- le mode d'accouchement (césarienne ou par voie basse),
- le mode d'alimentation de la mère durant la gestation puis de l'enfant évidemment (allaitement ou par lait industriel),

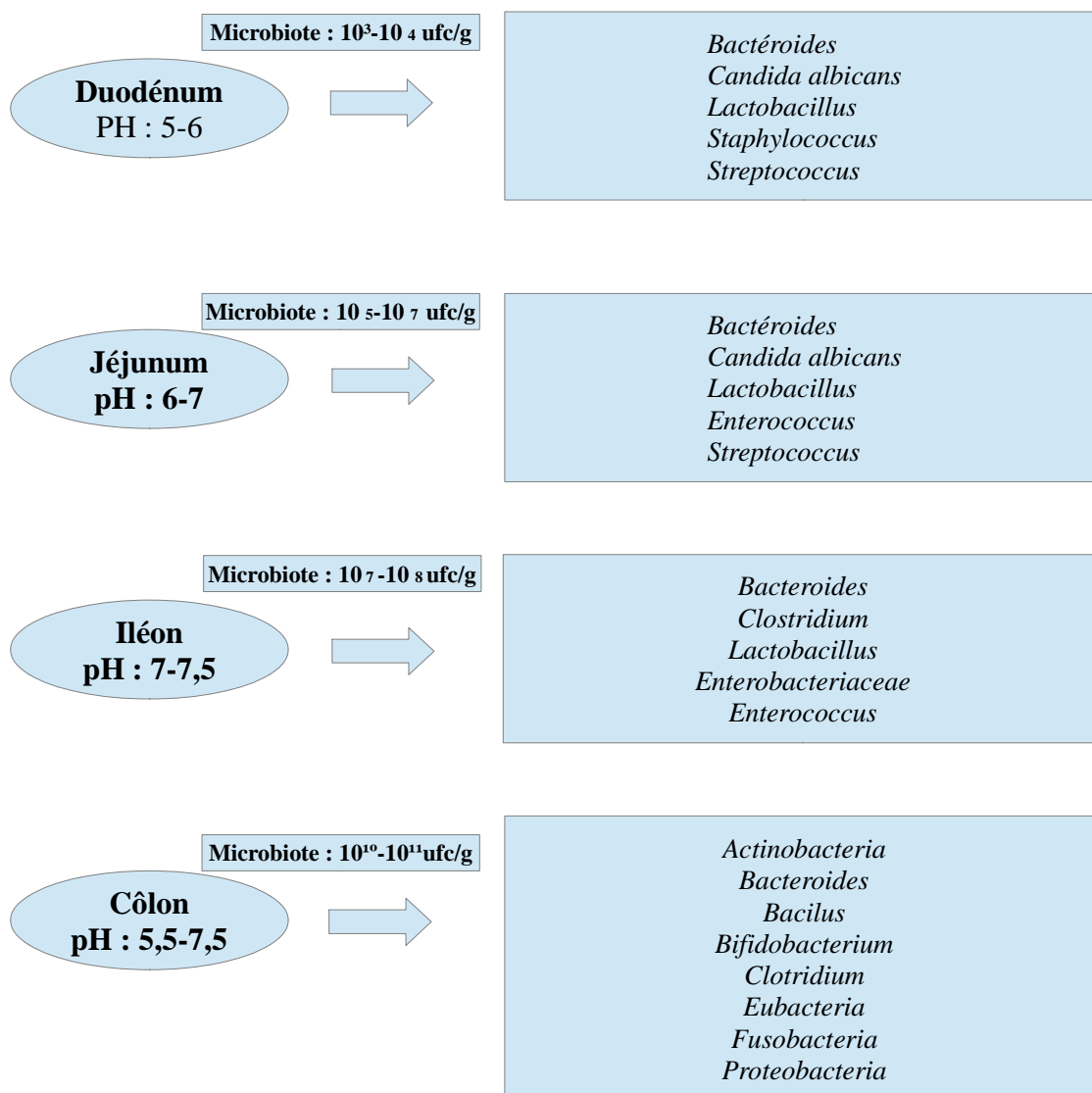
- antibiothérapie
- l'âge gestationnel de la mère

Durant la plus grande partie de la vie, cette flore ne varie que très peu dans sa structure globale.

On distinguera une flore particulière et caractéristique propre à chaque partie de l'intestin.

C'est au niveau du côlon que la masse microbienne est la plus grande. On recense en effet plus de 1000 bactéries d'*espèces* différentes soit bien plus que dans l'estomac ou l'intestin grêle. Cette prolifération colique s'explique essentiellement par l'absence d'oxygène dans le côlon, favorisant ainsi la prolifération des souches anaérobies.

Détaillons la composition des espèces microbiennes du tractus intestinal :



Représentation du microbiote dans le tractus intestinal.

(ufc : unités formant colonies ; quantité et composition des principaux genres microbiens constituant la microflore intestinale d'après Serikov et Coll. 2010 ; pH du côlon dépendant de son

segment ascendant acide ou descendant alcalin)

Ainsi, l'optimisation et le maintien de cet écosystème semble essentiel et prioritaire pour palier à toute dysbiose.

Dans ce but, les prébiotiques et probiotiques sont des garants essentiels.

Définition prébiotiques :

Ils représentent la classe des saccharides et comprennent les oligosaccharides et polysaccharides à courte chaîne. Utilisés afin de promouvoir de façon sélective les bactéries du microbiote ou celles apportées lors d'une cure de probiotiques. Composés de deux à vingt unités de Carbone, ces composés échappent à la digestion dans l'intestin grêle et permettent ainsi l'hydrolyse et la fermentation des bactéries intestinales.

Ces prébiotiques agissent donc comme *substrat sélectifs* aux souches bactériennes présentes dans le côlon.

→ Dans l'alimentation, nous les retrouvons dans *l'ail, les oignons, les asperges, le miel de qualité, les poireaux, la chicorée, les artichauts, les bananes...*

Définition probiotiques :

Selon l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (F.A.O) et l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S), la définition des probiotiques se résume comme : « *des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au delà des effets nutritionnels traditionnels* ».

Le qualificatif de probiotique est réservé aux micro-organismes, *bactéries* ou *levures*, ingérés vivants, ayant une capacité démontrée par essais cliniques de produire des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte. Des probiotiques sont retrouvés sous forme de médicaments dans les aliments ou des compléments alimentaires. Il s'agit notamment des souches *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* voire parfois, *Escherichia coli* ou encore *Enterococcus faecium*. Certains produits ne comprennent qu'une seule souche et d'autres, plusieurs.

→ Dans l'alimentation nous les retrouvons dans *les yaourts, laits fermentés, la choucroute, les olives, les cornichons, le soja fermenté...*

Nous pouvons dire que la cette stabilité du microbiote souligne une adaptation intime à l'écosystème intestinal et par extension, du microbiote à son hôte.

Cependant, l'influence de facteurs exogènes et endogènes (détaillés dans le tableau suivant) peuvent faire varier cette homéostasie.

Un traitement antibiotique est suivi d'un retour à la composition initiale sur environ 1 ou 2 mois. [29] Toutefois, un stress fort ou chronique pourrait conduire à une altération irréversible du microbiote. Même si les preuves apportées n'ont été faite que sur des modèles expérimentaux de rongeurs sous traitement antibiotique. [30] D'autres études, sur rongeurs gnotobiotiques (*ie* à microbiote prédéfini en laboratoire) à microbiote humain avec régime carencé en fibres ou même suite à une intervention durant la gestation mimant une infection virale [31] rapportent une atteinte par modification de la flore microbienne de ces rongeurs de laboratoire.

Ainsi, l'équilibre structurel du microbiote dépend fortement des échanges avec l'hôte et il est concevable qu'une altération de cette flore soit d'autant plus durable qu'elle sera associée à une rupture du dialogue microbiote/hôte avec l'installation de boucles de rétroaction négatives.

En exemple, une étude a amené la conclusion qu'une augmentation, relative, de la proportion de bactéries anaérobies facultatives, Gram-, pro-inflammatoires, induira un tonus inflammatoire élevé qui, en retour, via le stress oxydant issu de l'inflammation, contribuera à renforcer le déséquilibre du microbiote en faveur d'anaérobies facultatives.

Ces études prouvent qu'un lien existe entre entérotype et richesse en gènes et espèces, l'entérotype *Bacterioide* étant surreprésenté dans les microbiotes présentant une faible richesse en gènes/ espèces tandis que les entérotypes *Ruminococcus/Methanobrevibacter* et *Prevotella* sont surreprésentés dans les microbiotes riches en gènes/espèces. [32, 33]

Nous verrons que les critères de richesse est étroitement associé au phénotype du patient et que, globalement la richesse est marqueur de la santé de la symbiose entre le microbiote et son hôte.

Tableau 1 : Facteurs de variation du microbiote intestinal humain chez l'adulte

Facteurs endogènes de variation	Facteurs exogènes de variation
Système immunitaire (défenses de la barrière intestinale dont les peptides antimicrobiens produits par les cellules Paneth et épithéliales, les Immunoglobulines et les enzymes lytiques produites par les cellules immunitaires)	Composés non absorbés de l'alimentation, notamment les fibres alimentaires qui représentent les 50% restant de carbone et d'énergie qu'utilise le microbiote dans le côlon.
Mucus qui varie en quantité et qualité et qui représente 50% des apports carbone et d'énergie pour le microbiote du côlon	Les Phyto-micronutriments tels que les polyphénols que le microbiote peut remanier (mais qui sont aussi modulateurs du microbiote).
pH intraluminal et le péristaltisme	Xénobiotiques (polluants, toxiques ou médicaments)
Sécrétions endogènes , enzymatiques et acides biliaires et hormones circulant via le cycle entéro-hépatique	Micro-organismes vivants issus de l'environnement, de l'alimentation ou de compléments alimentaires

1.1.d. Dialogue hôte-microbiote : interactions entre le microbiote et l'épithélium intestinal

Il est important tout d'abord, de décrire brièvement les caractéristiques anatomiques de l'épithélium intestinal afin de mieux comprendre la complexité des échanges qui s'opèrent au sein de l'intestin.

Structure de l'épithélium-renouvellement épithélial-microbiote : [34]

Chaque structure de l'épithélium (cryptes et villosités) assure une fonction spécifique grâce aux différentes lignées cellulaires constitutives de l'épithélium intestinal :

- cellules souches – *renouvellement intestinal, prolifération cellulaire*
- cellules absorbantes - *absorption de nutriments, absorptions et sécrétions d'eau et d'électrolytes*
- cellules calciformes – *sécrétion de mucus, surveillance immunitaire*
- cellules de Paneth – *sécrétion de peptides antimicrobiens, maintien des cellules souches*
- cellules Entéro-endocrines – *sécrétion de peptides intestinaux impliqués dans l'homéostasie énergétique et la prise alimentaire*
- cellules de Tuft – *sécrétion de β -endorphine, fonction encore inconnue*
- cellules M – *surveillance immunitaire*

Il est montré que le dynamisme du renouvellement intestinal assure l'intégrité de l'épithélium et ceci n'est possible qu'avec un microbiote dépourvu de micro-organismes pathogènes ou commensaux. Ce renouvellement est également affecté par un microbiote ayant subi un stress chronique ou un traitement antibiotique important. [35]

→ Il est donc maintenant acquis que le *cycle cellulaire* est influencé par la *qualité* du microbiote.

Ce cycle cellulaire est essentiel pour garantir une perméabilité intestinale optimale impliquée dans la régulation des échanges d'ions, électrolytes et micronutriments. Ainsi les mécanismes de l'effet barrière confèrent un phénomène de compétition pour le passage des nutriments. Les bactéries du microbiote produisent également des bactériocines détruisant les bactéries pathogènes et les acides gras diminuant le pH local, empêchant la prolifération de certaines bactéries pathogènes.

1.1.e. Microbiote intestinal et système immunitaire

Dans notre première partie, nous avons vu l'importance de la mécanique inflammatoire et son implication dans la symptomatologie dépressive. À présent, voyons l'importance du microbiote dans l'établissement de l'immunité et comment celui-ci représente un carrefour à la survenue ou non de phénomène inflammatoire.

Outre ses *fonctions métaboliques* (différenciation et prolifération des cellules épithéliales, son implication dans le métabolisme des xénobiotiques, la synthèse des vitamines, la fermentation des résidus alimentaires non digestibles et le mucus, la production d'énergie et l'absorption des ions), ses *fonctions barrières* (présence des jonctions serrées, l'induction et sécrétion d'IgA et l'induction de peptides antimicrobiens par l'hôte), le microbiote présente de nombreuses *fonctions dans l'immunité* et ce, via le développement du système immunitaire muqueux et général et la maturation de l'immunité adaptative au niveau intestinal.

Des études montrent que le système immunitaire de souris axéniques (*ie* élevées dans un milieu stérile et dépourvues de tout agent pathogène) est immature et incomplet par rapport à celui de souris élevées normalement : dans l'épithélium intestinal de ces souris, les plaques de Peyer, inducteurs de l'immunité au niveau intestinal, sont immatures et les lymphocytes, effecteurs des réactions immunitaires, sont en nombre réduit. Concernant les cellules spécialisées de l'immunité innée, on peut dire que le microbiote joue un rôle régulateur dans le développement des macrophages et des monocytes.

La présence de composants bactériens inflammatoires, comme les lipopolysaccharides (LPS) présents à la surface de certaines bactéries (Gram négatif) provoquent une réaction immunitaire de la part des macrophages qui produisent alors des médiateurs pro-inflammatoires (cytokines). Ceux-ci déclenchent une inflammation locale et augmentent la perméabilité de la paroi intestinale. Les LPS peuvent alors traverser cette dernière, passer dans la circulation sanguine, et provoquer un phénomène inflammatoire dans d'autres tissus cibles. [36]

Ainsi, un microbiote affecté, pauvre peut engendrer des atteintes au niveau immunitaire laissant un état inflammatoire continu, pouvant être à l'origine de l'émergence de l'état dépressif.

1.1.f. Microbiote intestinal et capacités métaboliques

L'activité métabolique du microbiote intestinal, correspondant à la capacité des espèces bactériennes à transformer les composés alimentaires en molécules plus petites (métabolites) assimilables par l'hôte, a un rôle prépondérant.

En effet, la plupart des métabolites formés sont absorbés et utilisés dans l'organisme, la majorité d'entre eux ayant des effets bénéfiques pour la santé (ex : *acides gras à chaîne courte*) mais certains pouvant être délétères (ex : *gaz, sulfures...*).

Les interrelations entre microbiote intestinal, alimentation et hôte sont primordiales pour maintenir l'homéostasie de l'écosystème microbien digestif et assurer la santé de l'hôte. Toute rupture de cet équilibre est susceptible de perturber le fonctionnement de l'écosystème et d'être à l'origine d'états pathologiques. Dans ce contexte, la nature et la quantité des substrats disponibles pour la fermentation par le microbiote intestinal sont des facteurs importants influençant l'équilibre de l'écosystème.

Chez l'Homme, nous l'avons vu, la plus grande masse du microbiote intestinal est située dans le côlon. Les principales sources de carbone et d'énergie du microbiote sont donc représentées par les glucides et les protéines d'origine alimentaire non digérées dans la partie supérieure du tractus digestif, ainsi que par les sécrétions endogènes (mucopolysaccharides, débris cellulaires, enzymes...etc). La biotransformation de ces différents substrats par le microbiote implique l'existence d'une variété d'activités des micro-organismes en présence.

Alors que la composition phylogénétique du microbiote peut être très différente d'un sujet sain à un autre, les fonctions exercées par ces microbiotes intestinaux sont très semblables. L'existence d'un « core fonctionnel », composé essentiellement de gènes codant les activités métaboliques comme la synthèse des acides gras à chaîne courte, des acides aminés essentiels et des vitamines, a ainsi été mise en évidence chez tous les individus. Cette homogénéité de fonction du microbiote s'expliquerait par la redondance entre diverses espèces bactériennes, un certain nombre d'activités métaboliques essentielles au fonctionnement de l'écosystème. [36]

On retrouve des réactions de métabolisation des glucides, leur fermentation, la dégradation des polysaccharides, métabolisme des protéines, lipides...etc.

Le devenir des métabolites bactériens et leur impact sur la santé :

- Acides gras à chaîne courte (AGCC) :

La majorité (95%) des AGCC produits (acétate, propionate et butyrate) est rapidement absorbé par les colonocytes, une fraction mineure de ces métabolites étant excrétée dans les selles. Ces AGCC représentent une source importante d'énergie pour les cellules coliques, en particulier le butyrate. La fraction d'AGCC non consommée par les colonocytes est transportée au travers des membranes basolatérales et atteint le foie via la veine porte.

- L'acétate :

Utilisé comme précurseur pour la synthèse du cholestérol et d'acides gras à chaîne longue dans le foie, il aurait une action au niveau cérébral par action dans l'hypothalamus, sur les mécanismes régissant l'appétit.

- Le propionate :

Il aurait un rôle dans le métabolisme lipidique via la réduction de la lipogénèse, l'inhibition de la synthèse du cholestérol et l'activation de récepteurs spécifiques comme les GPR41 et GPR43. Il pourrait ainsi réguler la libération d'hormones de la satiété et les mécanismes anti-inflammatoires.

- Le butyrate :

Reconnu pour ces effets anti-cancéreux potentiel par stimulation de l'apoptose, il inhibe de l'histone désacétylase et certains dommages associés au *stress oxydatif*. Il semble également améliorer la fonction de la barrière intestinale. Le butyrate comme le propionate peuvent activer la néoglucogénèse intestinale ayant des effets bénéfiques sur l'homéostasie du glucose et de l'énergie. Le butyrate serait un médiateur diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires et de l'oxyde nitrique. L'acétate quant à lui, semble essentiel pour le maintien de la tolérance intestinale. Il joue sur le recrutement et l'attraction des neutrophiles.

- Lactate :

C'est l'un des métabolites intermédiaire majeur produit par le microbiote intestinal. Il existe sous deux formes isomériques (L et D-lactate) produites par les bactéries commensales du côlon. Le D-

lactate est retrouvé dans le plasma et les urines en quantité importante pour les patients atteints de maladies inflammatoires digestives, considéré comme marqueur de la perméabilité digestive. Étant en outre, un substrat des espèces sulfato-réductrices, une production accrue de lactate peut potentiellement promouvoir la synthèse de sulfures, suspectés d'avoir des effets délétères chez l'hôte.

- Sulfure d'hydrogène :

Ils proviennent soit du métabolisme des sulfates par les espèces sulfato-réductrices (à partir de l'hydrogène ou du lactate) soit du métabolisme des protéines (acides aminés soufrés). La toxicité des sulfures modifie le métabolisme oxydatif des cellules épithéliales coliques par inhibition de l'activité de la cytochrome oxydase qui catalyse la réduction d'oxygène en eau. A forte concentration, il pourrait endommager l'ADN des colonocytes.

A faible concentration, les sulfures auraient un rôle important de molécule signal et serait notamment impliqué dans la neuromodulation de la sécrétion du chlorure et le contrôle de la motricité iléale. Ils auraient également un rôle dans la nociception au niveau colique et pourraient être impliqués dans l'hypersensibilité viscérale.

- Produits issus du métabolisme protéique :

- Ammoniaque : à concentration élevée, il serait susceptible d'altérer la synthèse d'acide nucléique, de changer la morphologie et le métabolisme des cellules intestinales en réduisant leur durée de vie. De fortes concentrations d'ammoniaque ont été retrouvées dans les selles et plasma d'enfants autistes.
- Acides gras branchés : leur quantité importante est marqueur d'une forte activité protéolytique du microbiote et donc d'une bonne santé de ce dernier.
- Composés phénoliques : le phénol, le *p*-cresol et l'indol sont des métabolites issus de la fermentation des acides aminés aromatiques (tyrosine, phénylalanine, tryptophane). Ces composés sont rapidement absorbés par la muqueuse colique, conjugués en sulfates ou glucuronides (dans la muqueuse ou le foie) puis excrétés dans les urines. Plusieurs études ont montré une relation entre la concentration en phénol ou *p*-cresol et les modifications de la perméabilité intracellulaire, engendrant une réduction de la fonction barrière de l'épithélium.
- Vitamines : Cas particulier de la ménaquinone (vitamine K2) dont la production par le microbiote s'ajoute à l'apport provenant de la consommation en produits animaux.

D'autres vitamines, comme la cobalamine (vitamine B12) et la biotine (vitamine B8) sont également produites en grande quantité par le microbiote. D'autres sont produites en trop faible quantité pour suffire aux besoins journaliers. C'est notamment le cas pour la vitamine B1, B2, B6 et B9.

1.1.g. Microbiote intestinal – immunité - affections neurologiques

Les comparaisons entre animaux axéniques (*ie* animaux nés et élevés en conditions stériles et donc dépourvus de microbiote intestinal) et conventionnels (*ie* animaux nés et élevés en conditions non contrôlées d'un point de vue microbiologique et possédant ainsi un microbiote intestinal complexe) ont apporté les preuves les plus spectaculaires, relevant que l'absence de microbiote intestinal s'associe à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et à une altération de la maturation de la microglie, appauvrissant ainsi les compétences immunes du cerveau [37].

L'influence du microbiote s'exerce aussi sur les systèmes de neurotransmission. Chez les rongeurs, les concentrations cérébrales de neurotransmetteurs monoaminergiques (ex : sérotonine, dopamine, noradrénaline) et de leurs métabolites, diffèrent chez les individus axéniques et conventionnels. Plus généralement, des analyses d'expression de gènes dans le cerveau de la souris ont démontré de grandes différences entre individus axéniques et conventionnels, touchant entre autres, des gènes codant des neurotrophines et des protéines synaptiques [38].

Ces résultats permettent de conclure que le microbiote intestinal contribue à la régulation de la neurotransmission cérébrale.

Les voies d'action sont encore partiellement élucidées. Les bactéries intestinales peuvent agir via les molécules constituant leurs cellules telles que les éléments suivant : polysaccharides, lipopolysaccharides, peptidoglycanes, ou via des métabolites qui excrètent tels que les acides gras à chaîne courte, dérivés d'acides aminés (ex : ammoniac, composés phénoliques et indoliques) et des neurotransmetteurs. Certaines molécules bactériennes, capables de traverser la muqueuse intestinale et de passer dans la circulation générale, pourraient franchir la barrière hémato-encéphalique.

Une autre voie possible est l'activation du système nerveux entérique et de la composante parasympathique du système nerveux autonome, dont les neurones afférents projettent sur des aires intégratives cérébrales. Les bactéries intestinales pourraient aussi agir en stimulant la production de neuropeptides par les cellules entéro-endocrines disséminées dans l'épithélium intestinal.

Enfin, via leur dialogue avec le système immunitaire, elles influencent l'équilibre systémique des

cytokines pro et anti-inflammatoires, connues pour affecter le fonctionnement du cerveau. [39] Ainsi ce postulat permet de penser que des régulations, en cas de dysbiose du microbiote intestinal, pourrait être acteur dans le soin d'affections neurologiques et c'est ce que nous allons tenter de démontrer ici.

Cette hypothèse est soutenue par un grand nombre de données expérimentales, plus rarement cliniques, dans les domaines de maladies psychiatriques (troubles anxieux et de l'humeur, autisme, dépression...) mais également neurodégénératives dont nous n'aborderons pas le sujet ici.

1.1.h. Microbiote intestinal et métabolisme du tryptophane

Le 13 juin 2018, dans la revue *Cell Host and Microbe*, une équipe menée par l'Inra, l'AP-HP, Sorbonne Université et l'Inserm dresse un état des connaissances scientifiques sur le rôle central du tryptophane dans le dialogue avec notre microbiote intestinal. L'étude s'est portée sur le rôle du gène CARD9. Sans ce gène, les souris sont plus sensibles à l'inflammation intestinale et leur microbiote intestinal n'utilise pas efficacement le tryptophane qui est rappelons le, un acide aminé essentiel (provenant uniquement de notre alimentation) dont les métabolites sont notamment impliqués dans les voies neurologiques mais aussi de l'immunité. Plus encore, les chercheurs ont également montré que le transfert du microbiote de souris sans CARD9 à des souris génétiquement normales transmettaient également une atteinte sur l'humeur mais aussi à l'inflammation intestinale. Ceci implique :

- La voie de la sérotonine

Ce neurotransmetteur est produit à partir du tryptophane et a des effets partout dans le corps. Or, plus de 80% de la sérotonine de notre organisme est fabriquée dans l'intestin par des cellules spécialisées (cellules entérochromaffines) et sous l'influence du microbiote.

- La voie IDO (Indoleamine 2,3-dioxygénase) :

A partir du tryptophane, la voie IDO conduit à la production notamment de la kynurénine mais aussi de nombreux autres métabolites qui sont impliqués dans des processus immunitaires, métaboliques et neurologiques.

1.1.i. Microbiote intestinal et réponse neuro-endocrinienne au stress

La dérégulation de l'axe neuro-endocrinien, plus précisément au niveau de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, chargé de la réponse de l'organisme au stress, joue un rôle fondamental dans la physiopathologie de certaines affections psychiatriques dont la dépression. L'impact du microbiote sur la maturation et la régulation de cet axe est largement documenté. Chez des souris axéniques soumises à un stress « d'immobilisation » ou « de nouveauté », le taux sanguin de corticostérone est très supérieur aux souris contrôle. [40]

Un test dit « open-field » qui expose des rats dans une enceinte très éclairée durant quelques minutes, confirme cela. Cette hypercorticistéronémie s'accompagnait d'une surrexpression du gène codant la *corticolibérine* au niveau de l'hypothalamus et d'une sous expression du gène codant le récepteur des glucocorticoïdes dans l'hippocampe, montrant ainsi que l'absence de microbiote intensifie la réactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) en perturbant plusieurs niveaux de régulation.

Chez la souris axénique, donc dépourvue de microbiote intestinal, l'hyper activité de l'axe HHS est corrigé si une colonisation microbienne survient au moins, à l'adolescence, mais pas à l'âge adulte.

→ Ceci suggère donc qu'il existe un fort lien entre colonisation microbienne et maturation/fonctionnement cérébral.

Ainsi une mono-colonisation à l'adolescence par *Bifidobacterium infantis*, une des premières bactéries à s'installer chez l'enfant, normalise la réactivité de l'axe HHS alors qu'une mono-colonisation avec une souche entéropathogène telle que *Escherichia coli*, aggrave son hyperréactivité. Les voies d'action suspectées sont :

- *voie nerveuse* comme en témoigne l'augmentation du niveau d'expression du gène codant une protéine cFos dans l'hypothalamus des souris quelques heures après leur inoculation avec *B. infantis* ou *E. coli*.
- *voie immunitaire* car la colonisation avec *E.coli* s'accompagne également d'une augmentation systémique des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-6. [40]

Les études expérimentales de l'effet du microbiote sur l'axe HHS sont souvent accompagnées de test comportementaux destinés à évaluer le niveau d'anxiété des animaux placés en situation de stress.

Pour une étude utilisant les tests de « open-field » et de l'enfouissement des billes, les souris axéniques se montrent plus anxieuses que le groupe conventionnel.

D'autres résultats sur le rat, en situation « open-field » vont avancer que les axéniques vont avoir un comportement exploratoire réduit, évitant fortement les zones centrales éclairées et séjournent le plus longtemps dans les zones obscures. [41]

Néanmoins, un autre test dit « clair-obscur » chez la souris axénique a montré que son absence de contenu intestinal avait un effet anxiolytique ; ceci se retrouve aussi dans le test d'anxiété tel que le « labyrinthe en croix surélevée ».

Le microbiote pourrait donc avoir un effet tampon sur le comportement de type anxieux face à un stress, en diminuant l'intensité de cette réponse chez les lignées sensibles au stress et en l'augmentant chez les lignées peu sensibles.

**Test de l'open-field : L'animal est placé dans un coin d'une enceinte rectangulaire, ouverte, fortement éclairée au centre. Dans son activité exploratoire de l'enceinte, moins l'animal passe au centre, plus il est considéré comme anxieux.*

Durée du test : 6 minutes

**Test du labyrinthe en croix surélevée : L'animal est placé au centre d'une croix grecque comprenant deux branches sombres protégées par des parois (bras fermés) et 2 branches éclairées, sans parois (bras ouverts). Dans son activité exploratoire, moins l'animal se rend dans les bras ouverts, plus il est considéré comme anxieux.*

Durée du test : 5 minutes

**Test clair et obscur : L'animal est placé dans le compartiment noir d'une boîte. Celui-ci communique avec le compartiment blanc. Moins l'animal se rendra dans le compartiment blanc, plus il sera considéré comme anxieux.*

Durée du test : 10 minutes

D'autres tests de compréhension se sont basés sur une modification directe du microbiote intestinal par mise en place d'un traitement antibiotique ou par la prise de probiotiques.

Plusieurs tests que nous allons détailler ici, ont montré que la modification du microbiote intestinal changeait les comportements de type anxieux ou dépressifs chez le rongeur.

Un traitement oral de une à quatre semaines avec des antibiotiques non absorbables atténue le

comportement de type anxieux chez les souris soumises au test « clair-obscur ». Cette modification est néanmoins transitoire puisque le phénotype comportemental se rétabli après le traitement. On sait que cette modification de l'humeur est due au changement de la qualité du microbiote car cette même antibiothérapie appliquée aux souris axéniques est sans effet au niveau de l'anxiété.

Un test avec probiotiques comprenant la souche *Lactobacillus rhamnosus* atténue l'augmentation de corticostérone au niveau plasmatique et le niveau d'anxiété induit par le test du labyrinthe en croix surélevé. Ce traitement induit également une diminution de résignation lors d'un test de dépression : *Test de la nage forcée*. [42]

Le potentiel antidépresseur est dépendant du type de souche présent dans les probiotiques.

1.1.j. Mécanismes d'action des probiotiques sur la dépression

Les mécanismes d'action ont été recherchés et partiellement élucidés.

- *Lactobacillus rhamnosus* :

L'effet antidépresseur et anxiolytique de *L. rhamnosus* requiert l'intégrité du nerf vague et s'accompagne de modifications de l'expression de gènes cérébraux codant les récepteurs au neurotransmetteur GABA.

Ce système GABA est impliqué dans la physiologie de la dépression et des troubles anxieux. [42]

Néanmoins, il n'est pas établi si *L. rhamnosus* agit directement ou par le biais d'une modification du microbiote intestinal et quels signaux activent le nerf vague.

- *Lactobacillus farciminis* :

L'administration de *Lactobacillus farciminis* chez le rat, atténue au niveau hypothalamique, l'augmentation des concentrations en cytokines pro-inflammatoires consécutives à un stress ; celles de *Bifidobacterium infantis* modifie dans le cortex cérébral le métabolisme de certains neurotransmetteurs [43]. Parfois les mécanismes d'action restent inconnus.

1.1.k. Dysbiose du microbiote intestinal et dépression

Cette dysbiose a été démontrée pour des patients dépressifs en comparant l'ADNr 16S de leur microbiote fécal à celui de sujets en bonne santé. Une première étude montre une sous représentation des *Lachnospiraceae* et une surreprésentation de *Bacteroidetes*, avec dans ce phylum, une surreprésentation du genre *Alistipes*.

Une autre étude confirme l'augmentation d'*Alistipe* accompagnée cette fois des Enterobacteriaceae et d'une réduction de *Faecalibacterium*[43].

1.1.1. Effets des probiotiques et prébiotiques sur l'humeur dépressives chez l'Homme

Un premier exemple est une étude randomisée en double aveugle contre un placebo, montrant qu'un mois de consommation de l'association probiotiques *Lactobacillus helveticus et Bifidobacterium longum* améliore, chez des sujets sains, le pourcentage de réponses positives à des questionnaires destinés à évaluer l'autoperception de leur humeur et de leur niveau d'anxiété.[44]

Dans deux autres essais de même qualité méthodologique, a montré que la consommation, durant plusieurs semaines de probiotiques *Lactobacillus casei* ou l'association de plusieurs bactéries probiotiques, aboutie à la même conclusion. Donc d'autres essais restent à faire.

Néanmoins, nous savons que la consommation de probiotiques a réduit la concentration urinaire de cortisol confirmant l'implication de l'axe HHS dans l'amélioration de l'humeur.

Une étude dont les résultats ont été conclus par RMN a montré qu'une formulation probiotique complexe consommée durant plusieurs semaines, modifiant l'activité des structures impliquées dans le contrôle des émotions. [45] Il reste cependant à déterminer si l'action a été effectuée directement par les nouvelles souches apportées ou par leurs action globale sur le microbiote intestinal.

La consommation de galacto-oligo-saccharides, prébiotiques dont l'action passe par une modification du microbiote intestinal, diminue la concentration salivaire en cortisol de sujets en bonne santé et améliore leur humeur évaluée par des questionnaires d'autoperception ainsi que des tests cliniques.

Ainsi assez d'éléments permettent d'avancer l'impact de l'action des probiotiques et prébiotiques sur les ressentis de l'humeur, de l'anxiété et de la dépression.

Élément important, il a été rapporté qu'une amélioration des symptômes dépressifs s'est observée pour des patients sous traitement par minocycline en supplément de leur traitement antidépresseur. [46]

Concluons cette partie portée sur le microbiote. Outre le fait que sa mise en place post natale

influence, via la composante génétique et les différents facteurs environnementaux (mode d'accouchements, traitement antibiotiques...etc), la résistance ou susceptibilité à certaines affections, nous pouvons mettre en avant son implication directe dans la survenue du stress oxydatif, du caractère inflammatoire tous deux co-impliqués dans la dépression. Les souches sous représentées : *Lachnospiraceae* et surreprésentées : *Bacteroidetes*, avec dans ce phylum, une surreprésentation du genre *Alistipes* concordent à la susceptibilité dépressive chez les individus.

L'intérêt de la connaissance de la composition du microbiote est essentiel et la micronutrition est une spécialité qui permet d'aider à réajuster ces déséquilibres. En effet, le potentiel de modulation de l'axe microbiote-intestin-cerveau, puis de la santé mentale, grâce à l'utilisation d'aliments fonctionnels, est un sujet d'intérêt émergent et novateur. Les aliments fermentés sont considérés comme des aliments fonctionnels en raison de leurs bienfaits pour la santé. Le processus de fermentation microbienne transforme les substrats alimentaires en produits plus riches sur le plan nutritionnel et favorisant la prolifération et la survie microorganismes bénéfiques (probiotiques), des substrats renforçant la prolifération de bactéries bénéfiques dans l'intestin (prébiotiques). Ces ingrédients fonctionnels agissent biologiquement dans le tractus gastro-intestinal et ont la capacité de modifier le microbiote intestinal, d'influencer la translocation des endotoxines et l'activation immunitaire ultérieure, et de favoriser la nutrition de l'hôte. Nous savons que le modèle du microbiote intestinal peut s'engager vers deux types de voies suivant les espèces qui le composent: *saccharolytique* (qui favorise la fermentation) ou *protéolytique* (qui favorise la putréfaction). La voie *saccharolytique*, qui contribue au maintien d'un microbiote sain. Il est pourvue d'activité anti-oxydante, protecteur de la barrière intestinale et agit également sur l'inhibition de la peroxydation des lipoprotéines, la diminution de l'adhésion endothéliale monocytaire conférant ainsi un milieu propice à la fermentation, nécessaire à la santé du microbiote et par conséquent, de l'hôte. Les fibres, qui sont très présentes dans le régime Méditerranéen favorisent la prévalence des espèces saccharolytiques à l'inverse du régime occidental, très riche en protéines animales, qui favorise le développement d'espèces protéolytiques. Le régime alimentaire définit donc le caractère propre du microbiote et induit des adaptations rapides et spécifiques sur l'expression des gènes régulateurs du microbiote. Il est donc peut-être temps de reconsidérer la prise en charge de la pathologie dépressive par les premiers médicaments que nous ingérons quotidiennement : les aliments. La discipline de la micronutrition offre de belles perspectives dans le traitement de cette affection.

III. PHYTOTHÉRAPIE

1. Définition

Étymologiquement, la *Phytothérapie* provient du grec *phytos* qui signifie « plantes » et *therapeuo* qui signifie « soigner ». La phytothérapie est une façon de mettre à profit les propriétés médicinales des végétaux en utilisant les plantes sous forme de préparation dites « galéniques » afin de soigner ou de prévenir les maladies.

Les préparations galéniques mettent à disposition de l'organisme des ensembles complexes de *principes actifs*. Les plus connues sont les *tisanes* (infusion, décoctions, macération) mais on emploie également d'autres *formes liquides* (teintures, alcoolatures, alcoolats, hydrolats) ainsi que des *poudres* obtenues par pulvérisation, cryobroyage, nébulisation ou autre méthodes (le plus souvent, les poudres seront conditionnées sous forme de comprimés ou à l'intérieur de gélules), les *suspensions intégrales de plantes sèches*, *extraits de plantes fraîches standardisés*, *sirops*, *suppositoires*...etc.

La phytothérapie telle qu'on la pratique habituellement est une médecine symptomatique qui traite les pathologies déclarées mais ne s'intéressent par forcément à leur(s) cause(s). La différence avec la médecine occidentale moderne réside dans le fait que les médicaments de synthèse utilisent le principe actif tiré de la plante au lieu d'utiliser la plante dans son ensemble. Via la phytothérapie, l'action curative sera plus lente mais dénuée, en général, d'effets indésirables. L'utilisation de la plante entière, permet l'action de l'ensemble des substances actives sur le patient. Il semble que les molécules qui accompagnent, au sein du végétal, le principe actif lui-même, jouent un rôle important pour en optimiser les effets sans brusquer l'organisme. D'ailleurs, dans bien des cas, on ne sait pas avec précision comment agit la plante et il est impossible de définir clairement un principe actif unique. En fait, si l'on se montre sensible à l'utilisation de la plante entière et non seulement d'une substance douée d'action particulière, le sens et les causes de la maladie peuvent paraître aussi important que le traitement de celle-ci. La phytothérapie peut permettre d'aller au delà de la médecine symptomatique.

Le choix de traiter de la phytothérapie dans cette thèse s'est fait d'une part parce qu'elle représente aussi bien une très bonne approche d'une médecine tournée vers la prévention que vers les soins mais aussi du fait que les plantes constituent une réponse de choix pour pallier aux effets

indésirables que la médecine occidentale propose et qu'une prise en charge plus holistique, moins brutale et plus étalée dans le temps est demandée par la population. Nous verrons ainsi, l'histoire et la définition des plantes médicinales et lesquelles sont à propos dans la thématique de ce travail.

2. Brève histoire des plantes médicinales

Il m'est important de retracer l'Histoire de l'utilisation des plantes médicinales, rendre hommage à nos pairs qui ont œuvré à l'enrichissement dans la connaissance des plantes médicinales qui nous servent encore aujourd'hui et qui, nous le verront, sont de très bons remèdes dans le traitement de la dépression.

Depuis tout temps, l'Homme a entretenu un rapport étroit avec le monde végétal.

Les plantes ont toujours fait parti de son alimentation car nous ne pouvons nous nourrir exclusivement de produits animaux. Rapidement, les plantes sont devenues un moyen de traiter les blessures, la maladie. La Phytothérapie naissait déjà. La « Thérapie » par les « Plantes » se développa au fil des siècles et des différents peuples et cultures. Les plus anciennes traces écrites remontent à la Chine, l'Inde, à la Mésopotamie et à l'Égypte ancienne. Le papyrus d'Ebers, daté d'environ 1600 ans avant J.-C, outre les méthodes de diagnostic, présente environ 800 préparations à base de plantes et minéraux.

En Grèce, Hippocrate développa la théorie des humeurs (sang, pituite, bile et atrabile) correspondant aux quatre éléments : eau, terre, vent, feu. Celle-ci influença les conceptions de l'Occident pendant plus de deux millénaires. Théophraste, considéré comme le père de la botanique, rédigea au IV^{ème} siècle avant J.-C l'Histoire des Plantes, où il présenta les propriétés de plusieurs centaines de végétaux.

La période Romaine est dominée par Pline l'Ancien ; Dioscoride (médecin Grec de l'armée de Néron) dont l'ouvrage *De materia medica*, repertoria plus de six cents plantes et resta une référence majeure jusqu'à l'arrivée de Galien, célèbre médecin exerçant à Rome qui développa et systématisa des médicaments à base de végétaux.

La médecine arabe fit connaître à l'Occident diverses plantes Orientales, épices mais aussi les procédés tels que la distillation, l'emploi de l'alcool et la préparation de sirop à base de sucre de canne. Le Perse Avicenne, vers l'an mille rédigea le Canon de la médecine qui

influença durant des siècles, la médecine européenne.

La médecine européenne se développa au cours de la période du Moyen-Age dans les abbayes. Puis furent créées les premières facultés de médecine ouvertes aux laïques, dont les plus célèbres furent celles de Montpellier, Padoue ou encore Salerne.

Le siècle des Lumières s'appliqua à la rationalisation de la phytothérapie.

Puis survint l'avènement de la notion de « principe actif » et le développement de la chimie organique qui permit de synthétiser dans de nombreux cas, les substances considérées comme responsables de l'activité des végétaux. Les principes isolés étaient davantage facilement dosables, facilement produit en grande quantité. Ainsi se développa la puissante industrie pharmaceutique, écartant les plantes médicinales jugées peu actives et peu fiables. Malgré cela, certains médecins étudièrent scientifiquement les plantes médicinales et s'employèrent à les réhabiliter :

- F.-J. Cazin publia en 1847 un traité pratique et raisonné des plantes médicinales.

- H. Cazin son fils, compléta les dernières éditions de cet ouvrage.

- Henri Leclerc, chef de fil de l'école Phytothérapeutique française du XX ième siècle, il donna à la médecine par les plantes une base scientifique sérieuse et irréfutable. Il est l'auteur de plusieurs traités dont un Précis de Phytothérapie, toujours d'actualité.

Ainsi ces derniers recueils ont permis de mettre en évidence la complexité des diverses plantes médicinales qui contiennent de nombreux dérivés *phénoliques* (phénols, acides phénols, dérivés phénylpropaniques, coumarine, flavonoïdes, lignanes, anthocyanosides, tanins, quinones), les *terpénoïdes* (mono-di-tri et sesquiterpènes, irridoïdes, saponosides, stéroïdes, caroténoïdes) et une grande variété d'*alcaloïdes*. De très nombreuses activités ont été reconnues à ces composés : la plupart du temps les effets sont liés à la famille chimique et comme une même plante possède plusieurs de ces familles dans sa composition, elle est possible d'agir dans des domaines très variés.

Ici nous nous intéresserons évidemment à l'affection dépressive au travers des différentes plantes choisies ici. Néanmoins, il est intéressant de s'attarder sur un fait caractéristiques de nombreuses plantes : leur teneur en antioxydants, en lien d'ailleurs avec nombre de leurs propriétés et qui représente un atout majeur de la phytothérapie. On sait effectivement qu'un grand nombre de problèmes de santé sont liés à l'attaque des radicaux libres sur nos cellules qui sont incriminés dans

de nombreux troubles affectant le système immunitaire comme vu notamment dans la première partie de cette thèse.

La tentation serait grande d'isoler l'un de ces constituants et d'en faire un « médicament » possédant les mêmes propriétés que celle de la plante ou plus efficace, une limite s'impose à présent.

De nombreuses expérimentations démontrent qu'un extrait total donne presque toujours de meilleurs résultats que le constituant isolé auquel on attribuait l'activité de la plante.

C'est donc la synergie d'action des nombreux composants qui est à l'origine de l'efficacité thérapeutique de la plante. C'est ainsi qu'il a été conclu que :

- La faible teneur en composés actifs dans un médicament à la base de plante ne l'empêche pas d'être efficace.
- La propriété principale de la plante n'est pas forcément retrouvée chez ses constituants après isolement.
- La présence de nombreux constituants autres que les seuls « actifs » paraît indispensable à l'activité de la plante.

Ainsi, intéressons nous aux diverses plantes qui ont prouvées leur efficacité dans le traitement de la dépression. Nous décrirons de façon précise leur origine, leur partie active, leur composition chimique et les données relatives aux observations pharmacologiques.

3. Plantes anti-dépressives

3.1. Le Millepertuis



Nom Français : *Millepertuis*

Nom Latin : *Hypericum perforatum L.*

Famille botanique : *Clusiaceae*

Partie utilisée : Sommité fleurie

3.1.a. Origine

Originaire d'Europe et d'Asie occidentale, le Millepertuis s'est répandu dans le Nord de l'Afrique et aux Açores. Il a aussi été introduit en Amérique du Nord et en Australie. Il pousse préférentiellement sur les terrains non cultivés et au bord des routes.

3.1.b. Botanique

Plante herbacée vivace, à base ligneuse, pouvant atteindre jusqu'à 60 cm de hauteur.

Feuilles allongées, sessiles, longues de 1 à 2 cm dont le limbe présente de nombreuses poches sécrétrices transparentes qui donnent l'impression de perforation d'où le nom « mille pertuis ».

Les bords mais aussi les étamines et les fleurs sont parsemées de points noirs.

Les fleurs sont regroupées en cymes (floraison de juin à septembre).

3.1.c. Partie active

Constituée par la sommité fleurie séchée, entière ou fragmentée, elle est récoltée durant la floraison. Elle contient au minimum 0,08% d'hypéricines totales.

C'est l'association de la tige raleuse et glabre, les feuilles, les fleurs, les pétales, les étamines qui permet l'obtention de la totalité de la partie active.

La poudre obtenue est jaune vert et présente une odeur faible, légèrement astringente.

3.1.d. Données pharmacologiques et observations

Le Millepertuis présente différentes utilisations connues depuis longtemps : astringent, cicatrisant, antiseptique voire antihelminthique en huile essentielle mais plus récemment il a démontré son activité hypocholestérolémiante, antispasmodique et broncho-dilatateur, analgésique, antibactérienne voire anti-cancéreuses. Mais ce n'est pas sur cela que nous nous attarderons ici.

Son pouvoir antioxydant, antiradicalaire, inhibiteur de la peroxydation lipidique et donc protecteur des cellules est intéressant dans le traitement de processus inflammatoires cités ci haut.

Le Millepertuis présente également une action neuroprotectrice d'où la survenue d'une action en faveur du traitement de la dépression.

Son action psychotrope est avant tout due à l'inhibition des monoamines oxydases (MAO) de type A et B. Cette activité a tout d'abord été attribuée à l'hypéricine puis à la suite, à l'hyperforine [47].

Le rôle de l'hyperforine semble essentiel car rend l'extrait inactif en son absence mais il semble que l'extrait total rende l'inhibition de la Monoamine oxydase supérieure. La compréhension du mécanisme total se poursuit, impliquant les *flavonoïdes* essentiels ainsi qu'une possible action au niveau des sites GABA-ergiques et inhibition de la COMT. Des études sur la souris montrent que le Millepertuis a une action différente de celui des Inhibiteurs de la Sérotonine.

Des essais effectués sur des sujets volontaires sains, ont montré que les tracés des Electro-encéphalogrammes recevant une dose orale d'extrait de Millepertuis engendrait une diminution de

l'activité alpha et bêta ainsi qu'une augmentation de l'activité thêta, signifiant un effet relaxant. On noté également une nette stimulation de la sécrétion de l'hormone adrèno-corticotropine (ACTH) [48].

Chez certains patients, une augmentation de la qualité du sommeil a été relevée et ceci en parallèle d'une augmentation de la sécrétion du taux plasmatique nocturne de mélatonine après 3 semaines de traitement. Ceci favorise un sommeil conséquent et appuie l'effet positif sur l'humeur.

Pour finir, cette plante présente une efficacité significativement plus marquée que les placebo et concurrençable aux antidépresseurs de référence. Cette démonstration est apportée sur le critère d'efficacité principale (évolution de l'échelle de Hamilton) que sur les critères secondaires (taux de réponses et de rémissions). Il a ainsi été avancé que la comparaison de doses de Millepertuis (*Hypericum perforatum*) avec celles d'un antidépresseur classique est caractéristique. Pour une quantité d'extrait qui ne contient que 8 à 10 mg de composés bioactifs (hypéricine, hyperforine, xanthonnes, flavonoïdes, proanthocyanidines), la réduction de la dépression (mesurée sur l'échelle de Hamilton : HAM-D) est identique à celle obtenue avec 50 mg d'Imipramine (antidépresseur tricyclique). Le même constat s'applique à un ISRS comme la Fluoxétine (PROZAC®). [47, 49]

3.1.e. Utilisation

Les Allemand ont été les premiers à proposer des traitements de la dépression par voie interne dans les syndrômes dépressifs. Sa prescription dépasse même celle des psychotropes dans cette indication. À présent, en France et en Allemagne, le millepertuis est considéré comme un médicament de la phytothérapie et est « traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires ».

Le millepertuis interagit avec certaines isoenzymes des cytochromes P450 (notamment l'isoenzyme CYP3A4) impliquée dans le métabolisme de certains médicaments. Son action inductrice procure une diminution des concentrations plasmatiques et de l'effet thérapeutique des immunosuppresseurs, contraceptifs oraux, anticoagulants oraux, inhibiteur des protéases et inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans le traitement du VIH, la digoxine, théophylline.

À la différence des antidépresseurs conventionnels, le millepertuis a l'avantage de présenter peu d'effets indésirables. Seule est à noter :

-phytotoxicité signalée à des doses très supérieures chez l'Homme.

D'autre part, nous relevons :

- une innocuité du millepertuis malgré des tests de toxicité aiguë (2g/Kg chez le rat, *per os*) et subaiguë (100 à 1000mg/Kg/j durant 4 semaines, sur le rat, *per os*).
- absence d'effet cancérigène *in vivo et in vitro* malgré la présence de quercétine (suspectée d'être potentiellement mutagène chez l'animal). [50]

3.2 Safran



Nom Français : *Safran*

Nom Latin : *Crocus sativus L.*

Famille botanique : *Iridaceae*

Partie utilisée : Sommité fleurie

3.2.a. Origine

Plante vivace et bulbeuse, elle est originaire du sud est de l'Europe et de l'ouest de l'Asie. On le cultive comme condiment en Europe, principalement en Espagne mais aussi au Maroc et en Asie, surtout en Iran, au Cachemire et dans l'ouest de la Chine. En France, sa culture était importante dans le Gâtinais, en Charente et dans le Vaucluse.

3.2.b. Botanique

Les feuilles sont linéaires, longues et fines et partent directement du bulbe. Les fleurs sont violettes en forme de coupe et les pistils sont pourvus de stigmates qui, une fois séchés, donnent le safran du commerce rouge foncé, fin dégageant une forte odeur en accord avec la saveur piquante, un peu amère.

3.2.c. Partie active

Les stigmates renferment une essence aromatique riche en safranol et en phényl-éthanol, en pigments caroténoïdes donnant la couleur jaune orangé : la *crocine* et la *picrocrocine*, des glucosides amers et en vitamines du groupe B et évidemment le *safranal* composé volatil donnant l'arôme et l'odeur caractéristique du safran. [51]

3.2.d. Données pharmacologiques et observations

a. Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments naturels jaunes et orangés issus des plantes. Leur synthèse se fait dans les organites subcellulaires des végétaux (plastides) via des réactions enzymatiques. Ce sont des composés polyisoprénoïdes et leur caractéristique structurale est de posséder des doubles liaisons conjuguées qui vont avoir une influence sur leurs propriétés physiques, chimiques et biophysiques. Des caroténoïdes lipophiles mais également hydrophiles ont été identifiés dans le safran. Les caroténoïdes lipophiles tels que l' α -carotène, le β -carotène, les lycopènes et la zéaxanthine ont été rapportés dans des quantités infimes. Ils auront tout de même leur importance étant donné leurs propriétés antioxydantes. Les principaux caroténoïdes retrouvés dans le safran tels la crocétine et la crocine sont en fait issus du métabolisme de la zéaxanthine.

3.2.e. Utilisation

Outre ses activités connues comme tonique (pour les manques d'énergie et perte de tonus), revitalisant (terrain infectieux), aphrodisiaque (impuissance masculine, frigidité féminine), antispasmodique (tension nerveuse), antalgique, analgésique, anti-inflammatoire, tonique digestif (sur la sphère digestive et hépatique), immunostimulant, hypoglycémiant (diabète non insulino-dépendant) et hypocholestérolémiant, antioxydant et antiradicalaire, il est surtout reconnu pour son action *antidépressive* et entre dans l'indication de la dépression nerveuse avérée, fragilité émotionnelle, le stress, l'anxiété et l'angoisse ainsi que le manque de sommeil.

3.2.f. Caractéristiques pharmacologiques

Comme les antidépresseurs standards, le safran peut exercer son effet antidépresseur en modulant le niveau de certaines substances chimiques dans le cerveau, dont la sérotonine. La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine est responsable de l'élévation de l'humeur. Bien qu'il ait été suggéré que le safran augmente le niveau de sérotonine dans le cerveau, son mécanisme d'action exacte n'est pas prouvé. Plus spécifiquement, l'extrait de safran peut inhiber la recapture de la sérotonine dans les synapses. Ce mécanisme proposé est soutenu par des études sur des animaux, qui ont démontré des propriétés antidépressives dans des extraits provenant de plusieurs parties du crocus. [52]

Ainsi, plusieurs études ont été menées pour étudier les effets d'une supplémentation de 30 mg de safran par jour sur les symptômes de la dépression parmi des participants souffrant de troubles dépressifs. Le tableau ci-dessous présente ainsi les résultats principaux de ces études [53].

Tableau : Résumé des essais cliniques effectués sur la supplémentation de safran chez des patients souffrant de dépression majeure

Auteur (date)	Plan d'étude	Participants	Groupe « safran »	Groupe contrôle	Principaux résultats	Effets secondaires (Safran <i>versus</i> contrôle)
Akhondzadeh (2004)	Essai randomisé 6 semaines en double aveugle	N=30 M âge=34	Capsule d'extrait éthanolique de safran (30mg/j)	Imipramine (100mg/j)	Safran et Imipramine similairement efficace sur l'amélioration de l'HDRS	18 vs 33 Effets : anticholinergiques sous imipramine
Akhondzadeh (2005)	6 semaines en double aveugle contre placebo	N=35 M âge=36,3	Capsule d'extrait éthanolique de safran (30mg/j)	Capsule de placebo	Safran présente de meilleurs résultats au niveau de l'HDRS	18 vs 10
Noorbala (2005)	Randomisé, 6 semaines, double aveugle	N=40 M âge=36,9	Capsule d'extrait éthanolique de safran (30 mg/j)	Capsule d'extrait éthanolique de safran (30 mg/j)	Les 2 groupes présentent une efficacité similaire sur le traitement de la dépression	16 vs 34 Dysfonctionnement sexuel et tremblement dans le groupe fluoxétine
Moshiri (2006)	Randomisé, 6 semaines, en double	N=36 M âge =35,7	Capsule d'extrait éthanolique	Capsule placebo	Safran améliore les scores d'HDRS	29 vs 13

	aveugle, contre placebo		de safran (30 mg/jr) <i>pétales</i>			
Akhondzadeh Basti (2007)	Randomisé, 6 semaines, double aveugle	N=38 M âge=34,8	Capsule d'extrait éthanolique de safran (30 mg/jr) <i>pétales</i>	Fluoxétine (20 mg/jour)	Safran et fluoxétine similairement efficace sur l'amélioration de l'HDRS	18 vs 41

Abréviations :

N = nombre de participants qui complète l'essai

M âge = âge moyen des participants

HDRS = Hamilton Depression Rating Scale (échelle de dépression d'Hamilton), aussi connue sous l'abréviation HAM-D

[54]

Ainsi, on relève des résultats encourageants malgré une durée d'étude relativement brève (6 semaines) et une petite taille d'échantillon (30 à 40 personnes en moyenne).

Aux vues des doses utilisées, quelques effets secondaires ont été répertoriés tels que des nausées, maux de tête, anxiété et une perte d'appétit. C'est au cours d'une expérience menée en 2004 que le potentiel anti-dépresseur a été observé en présence d'extraits aqueux et alcooliques de stigmates (0,2-0,8 g/Kg), de safran (0,15-0,5 ml/Kg) et de crocine (50-600 mg/Kg) ont diminué le temps d'immobilité de la souris au cours du test de la nage forcée [49]. Les résultats sont également positifs dans le cadre de l'utilisation des pétales qui sont bien moins onéreuses.

La conclusion de ces études menées sur le Safran, que cela soit sur les stigmates ou les pétales, est le résultat positif quant à son utilisation dans le traitement de la dépression légère à modérée. La comparaison avec les autres antidépresseurs conventionnels ont démontré un effet thérapeutique bénéfique ainsi qu'un profil de sécurité net. Le safran est donc mieux toléré et les patients sont bien plus observants.

Le frein à l'éventuelle prescription provient des questions d'identifications taxonomiques. La rentabilité de production explique également le prix conséquent de cet épice et rend difficile toute démarche de prescription peu coûteuse pour le patient.

Toxicité : Il faudrait absorber une grande quantité de Safran pour voir ses effets s'inverser (20g/Kg de poids corporel). Vu le prix de l'épice, l'intoxication est peu probable d'autant que la quantité utilisée dans la consommation alimentaire quotidienne ainsi que la dose requise pour obtenir des effets bénéfiques sur la santé sont largement inférieure aux doses provoquant des effets indésirables. Néanmoins, il semble qu'à des doses de plus de 10g, le safran peut engendrer l'avortement avec des effets secondaires comprenant une perte d'appétit, somnolences, nausées et vomissements, des hémorragies utérines, hématuries, épistaxis et des saignements de la muqueuse gastro-intestinale et vertiges. Le tissu conjonctif, la peau et les muqueuses peuvent se colorer en jaune et imiter un ictère.

3.3 Ballote



Nom Français : Ballote

Nom Latin : *Ballota nigra L.*

Famille botanique : *Lamiaceae*

Partie utilisée : Sommité fleurie

3.3.a. Origine

Retrouvées en Europe au bord des routes et terrains non cultivés, elle se fait cueillir également en Asie et dans l'est de l'Amérique du Nord. Elle est cultivée en Grande Bretagne.

3.3.b. Botanique

Plante herbacée de 30 à 80 cm, elle dégage une odeur forte lorsqu'on l'écrase ou la froisse. Ses feuilles sont vert/gris, recouvertes sur les deux faces d'un duvet blanchâtre. Le limbe est arrondi voir ovale, crénelé sur les bords. Les fleurs sont sessiles, rosées à blanchâtre du printemps à l'automne.

[55]

3.3.c. Partie active

Elle correspond à la sommité fleurie et séchée. Elle doit contenir au minimum 1,5% de dérivés de l'acide ortho-dihydroxycinnamique totaux exprimés en actéosides. La poudre est vert de gris et légèrement floconneuse. [56]

3.3.d. Observations et données pharmacologiques

En dehors d'une activité anti-microbienne modérée, les observations *in vitro* sur les hétérosides phénylpropaniques montrent une affinité pour la benzodiazépine et les récepteurs dopaminergiques et morphiniques. Leur activité anti-oxydante (inhibition de la peroxydation lipidique) [57] est comparable à celui de la N-acétylcystéine, du quercétol et de la vitamine E.

Les effets sédatifs et antidépresseurs d'extrait de ballote (240mg/Kg) ont été mesuré *in vivo* sur le rat et se compare à ceux de l'amitriptyline (5mg/kg) [58]. Enfin, un essai clinique sur 28 patients souffrant de dépressions et de troubles du sommeil a montré une amélioration notable (particulièrement sur le sommeil) pour plus des 2/3 des participants et a permis dans quelques cas, l'arrêt ou une réduction des doses aux benzodiazépines [59].

3.3.e. Utilisation

Elle est utilisée dans le traitement de la nervosité, irritabilité et pour réduire l'anxiété. Son effet sédatif est également utilisé dans le cadre des difficultés à l'endormissement. [58]

Hoffmann indique que l'on peut également l'utiliser pour le mal des transports. Elle exerce aussi un effet relaxant sur le système digestif et on l'utilise pour soulager les troubles gastriques spasmodiques notamment au cours des menstruations douloureuses.

Sous forme de sirop, il agit sur la sphère bronchique en améliorant les sécrétions bronchiques et permet l'expectoration douce.

Toxicité : Si elle est utilisée dans le traitement des nausées chez la femme enceinte, son emploi est délicat car des rapports de fausses couches associées à des doses trop fortes d'utilisation ont été décrits.

Les diterpènes labdaniques que renferment la ballote sont structurellement très proche de ceux que l'on retrouve dans *Teucrium* dont on sait qu'ils peuvent déclencher des troubles hépatiques. L'utilisation de la Ballote doit être précautionneuse.

3.4. Rhodiola



Nom Français : Rhodiola

Nom Latin : *Rhodiola rosea* (*Sedum rhodiola*)

Famille botanique : *Crassulaceae*

Partie utilisée : Rhizome

3.4.a. Origine

À l'état sauvage, elle est retrouvée en France dans les Alpes et Pyrénées, on la retrouve également dans le nord de l'Europe, Asie et de l'Amérique du Nord. Sa culture est principalement faite en Suisse.

3.4.b. Botanique

Plante vivace de 15 à 30 cm de hauteur. Son rhizome épais dégage une odeur rappelant la violette ou la rose. Ses tiges aériennes sont dressées, simples et couvertes de larges feuilles charnues et dentées. Les fleurs mâles et femelles sur pied séparés sont jaunes ou rougeâtres. Elles se regroupent en corymbes serrés au sommet des tiges.

3.4.c. Partie active

C'est le rhizome qui renferme les principaux constituants dont :

- des phénylpropanoïdes : *rosavine, rosine et rosarine*
- des dérivés du phényléthanol : *salidroside et le tyrosol*
- des flavonoïdes : *rodioline, rodronine, rodiosine*
- des monoterpènes : *rosiridol et la rosaridine*
- des triterpènes et des acides phénols

3.4.d. Observations et données pharmacologiques

La Rhodiola est reconnue pour améliorer les états dépressifs et est considérée comme *adaptogène* et *psychostimulante*.

Il semble que les effets de la rhodiola soient dus à une modification des niveaux de sérotonine et de dopamine par action inhibitrice de la monoamine oxydase. Elle agirait aussi au niveau des peptides opioïdes tels que les bêta-endorphines⁵, bien que ces mécanismes neurochimiques spécifiques ne soient pas complètement prouvés. Les effets spécifiques concernant la dépression ont montré que les dosages en Rhodiola de 340 à 680 mg/j chez des hommes et femmes âgés de 18 à 70 ans, ont augmenté l'estimation au score HDRS. Il est très intéressant de noter qu'à ces dosages, aucun ou peu d'effets secondaires ont été rapportés. [59,60]

3.4.e. Utilisation

Elle est principalement utilisée dans le cadre de fatigue psychique et morale. C'est une plante excellente pour lutter contre le stress et l'anxiété. Bien évidemment, ses bénéfices sont utilisés dans le cadre du traitement de la dépression légère à modérée.

3.5 Griffonia



Nom Français : Griffonia

Nom Latin : *Griffonia simplicifolia* L.

Famille botanique : *Caesalpinaceae*

Partie utilisée : Graine

3.5.a. Origine

Originaire d'Afrique Centrale et d'Afrique de l'Ouest. Arbuste pérenne, grimpant ou non, plante légumineuse poussant à l'état naturel, non cultivée.

3.5.b. Botanique

Le Griffonia appartient à la famille des légumineuses. C'est une grande plante qui ressemble au caféier. On la trouve dans les savanes, les prairies et le long des côtes togolaises, ghanéennes et ivoirienne. Le griffonia est un arbuste qui peut atteindre jusqu'à 3 mètres de haut. Il est composé de :

- fleurs de couleurs vertes
- feuilles oblongues
- grandes gousses ou graines contenant les principes actifs [61,62]

3.5.c. Partie active

Les graines renferment :

- 5hydroxytryptophane
- Alcaloïdes : 3-carboxy-6-hydroxy- β -carboline, hyrtioerectine B, 5-hydroxyindole-3, 5-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl) indole, trigonelline, 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophane -carbaldehyde, 5-hydroxy-tryptophane -carbaldehyde
- Lectines (rhodamine)

3.5.d. Donnés pharmacologiques et observations

Les graines présentent une forte teneur en 5 hydroxytryptophane, précurseur de l'acide aminé Tryptophane, nécessaire à la synthèse de la sérotonine.

Ainsi, le lien de cause à effet est manifeste en procure une amélioration de l'humeur dépressive chez les patients.

3.5.f. Utilisations

On la retrouve sous forme de teintures, comprimés, décoctions et s'avère être une véritable alternative naturelle et efficace aux antidépresseurs ISRS et anxiolytiques de synthèse.

En résumé, elle entre dans les indications suivantes :

- dépressions
- anxiété
- migraine et maux de tête chroniques
- difficultés à l'endormissement
- ataxie cérébrale (troubles de la coordination)
- fibromyalgie
- diminution de l'appétit et les fringales [62]

Dans le cadre de la dépression, le Griffonia peut être utilisé seul ou en association avec d'autres plantes aux propriétés sédatives et anxiolytiques que nous allons les décrire à présent.

4. Plantes anxiolytiques

Nous avons vu que la dépression est la somme de différents systèmes impliqués. Le stress est manifestement une cause majeure et irréfutable à cette affection. C'est pour cela que nous pouvons inclure ici la définitions des différentes plantes présentant des propriétés anxiolytiques. Nous détaillerons ainsi : la *Valériane*, le *Tilleul*, le *Basilic* et la *Mélisse* qui peuvent être utilisés seuls ou en association avec les plantes précédentes.

4.1. Valériane



Nom Français : Valériane

Nom Latin : *Valeriana officinalis L.*

Famille botanique : *Valerianaceae*

Partie utilisée : Organes souterrains (rhizome, racine, stolon)

4.1.a. Origine

On décompte plus de 200 espèces différentes de Valériane (*V. wallichii* provenant d'Inde, *V. fauriei* provenant du Japon, *V. mexicana* provenant du Mexique...etc). La Valériane officinale est native d'Europe et des tempérées (absente en méditerranée) et subpolaires des contrées Eurasiennes. Elle a besoin d'un climat mi ensoleillé mi ombragé, un terrain humide, bien drainé, riche en humus (cours

d'eau, broussaille des vallées..).

4.1.b. Botanique

La Valériane est une plante herbacée, vivace, aérienne dont la tige peut atteindre jusqu'à 2 mètres de hauteur. Les racines sont abondantes, de même teinte que le rhizome (jaune-gris), presque cyclique ; leurs diamètre est de 1 à 3 mm, leur longueur peut dépasser 100mm. Les stolons présentent des nœuds saillants séparés par des entre-nœuds striés longitudinalement, d'une longueur de 20 à 50mm. Les feuilles sont opposées et portées par un long pétiole et sont profondément divisées en un nombre impair et variable, selon l'espèce, de folioles. Pouvant atteindre jusqu'à 35 centimètres, elles sont composées de pennes aigus et dentés. Les fleurs sont petites, irrégulières et souvent blanches à rose. Elles apparaissent de mai à août à l'extrémité de la tige. Le fruit est un akène ovale. [63]

4.1.c. Partie active

C'est le rhizome, entier ou fragmenté, qui renferme l'ensemble des principes actifs mais aussi les racines qui s'y ramifient et les stolons. Une fois séchés à une température inférieure à 40°C, une odeur caractéristique et non désagréable, se manifeste. La composition chimique varie en fonction du type de sous-espèce, de la variété, de l'âge de la plante et évidemment, des condition climatiques. De très nombreux constituants ont été isolés de la partie active de la plante : *glucides, acides gras, acides phénols, acides à courte chaîne, alcaloïdes, acides aminés, flavonoïdes, huile essentielle à carbure mono et sesquiterpéniques, riches en ester du bornéol*. Les Sesquiterpène et les Iridoïdes : les *Valépotriates*, sont impliqués dans l'activité. [63]

4.1.d. Données pharmacologiques et observations

De nombreuses études se portent sur la Valériane.

Des essais portés sur le chat démontrent que les valépotriates administrés *per os* induisent des modifications de l'EEG (Electro-encéphalogramme) similaire à celles provoquées par l'imipramine [9]. Ils diminuent l'anxiété et des comportements révélés comme agressifs. L'effet d'un extrait aqueux de racine de *V. officinalis* sur le récepteur GABA a été étudié au niveau des synapses isolées

du cortex cérébral du rat. Ainsi, il a été montré que des extraits de Valériane interagissent également avec d'autres constituants pré-synaptiques des neurones GABA-ergiques [64]. Les mécanismes d'action de la Valériane sur divers sites de récepteurs jouant un rôle dans l'endormissement sont étudiés : il a été prouvé que les fractions riches en acide valérénique ont une forte liaison avec les récepteurs 5-HT_{5a} [65]. Une affinité sélective et agoniste partielle susceptible de jouer un rôle dans l'induction du sommeil ont été constatées avec les récepteurs à l'adénosine (dont on sait que les concentrations sont augmentées en cas de période de stress métabolique -anoxie, ischémie, veille prolongées...etc). D'autres études ont traité isolément les composants de la valériane et la plupart répondent à la propriété anxiolytique ou sédative. Outre ses propriétés propices à l'endormissement, la valériane potentialise la qualité du sommeil.

Outre ces caractéristiques citées ci-dessus, la valériane est également pourvue d'activités spasmolytique et cytotoxique que nous n'aborderons pas ici.

4.1.e. Utilisation

Principalement, la Valériane entre dans l'indication des troubles du sommeil et de l'endormissement pour les enfants et les adultes mais également dans le cadre des dystonies neurodégénératives et nervosité. L'effet anxiolytique est fortement caractérisé et comparé à l'activité du Diazépam [29].

Enfin, l'efficacité de la valériane en association avec le Millepertuis a été démontrée dans le cadre de la prise en charge de la dépression liée à l'anxiété. [43]

→ La poudre totale, cryobroyée serait, par sa teneur en substances actives, la plus intéressante.

Toxicité : Très faible (DL₅₀ 360-400mg/kg *per os*) et les études toxicologiques démontrent l'absence de toxicité subaiguë de la poudre totale de Valériane. [45]

La Valériane n'interagit pas avec les autres dépresseurs du système nerveux central (diazépam, halopéridol...etc) et présente le moins d'interaction avec les activités du cytochrome 3A4 ou 2D6.

4.2. Tilleul



Nom Français : Tilleul

Nom Latin : *Tilia cordata* L.

Famille botanique : *Malvaceae*

Partie utilisée : Aubier, inflorescence

4.2.a. Origine

Le genre *Tilia* couvre toute la zone tempérée nord, comprenant toute l'Europe à l'exception des zones les plus septentrionales. En France, c'est surtout dans le sud est que le tilleul est abondant. Sa culture est effective.

4.2.b. Botanique

Grand arbre à feuilles cordiformes, les tilleuls ont des fleurs pentamères groupées en cymes de 3-5 ou de 3-10 fleurs suivant l'espèce. La cyme est soudée par un pédoncule à longue bractée membraneuse incolore ou jaune-vert. Les 5 pétales spatulés, minces de couleur blanchâtre, atteignent jusqu'à 8 mm de longueur. Les nombreuses étamines sont libres et forment généralement 5 groupes.

Le fruit est une petite capsule indéhissante.

4.2.c. Partie active

L'aubier du tilleul correspond à l'écorce détachable avec le bois de l'année, où circule la sève partiellement privé de suber, réduite en fragments de petite taille variable. Il doit contenir 1,5 à 7,0 % de polyphénols totaux. Sa composition est complexe : substances minérales, lipides, sucres, acides phénols (acides caféiques et dérivés libres et estérifiés), tanins, acide ascorbique et la présence de phloroglucinol est fréquemment rapportée. Sa poudre est beige.

La Pharmacopée européenne retient la fleur de tilleul, constituée par l'inflorescence entière séchée. Elle a une odeur aromatique, une saveur légèrement sucrée et mucilagineuse. Plusieurs groupes métaboliques sont présent dans l'inflorescence : polyphénols, polysaccharides, huile essentielle.

- Les polyphénols sont surtout représentés par les flavonoïdes (1% environ) : hétérosides du quercétol (rutosides, isoquercitrosides...). Ils sont accompagnés d'acide-phénols, de proanthocyanidols et de tanins (2% environ).
- Les polysaccharides. Environ 10% du mucilage en est formé. Cinq fractions polysaccharidiques distinctes sont riches en acide uronique et la fraction principale est un arabinogalactane.
- Huile essentielle (0,02-0,1%). Sa composition varie suivant le type d'espèce. 82 composés sont décrits (carbures terpéniques, alcools mono et sesquiterpéniques...etc) [66]

4.2.d. Données pharmacologiques et observations

Les travaux sur l'activité sédatif et anxiolytique du tilleul sont anciens mais relate toute de même des alcools terpéniques qui diminuent la mobilité spontanée de la souris et inhibent les spasmes provoqués par l'acétycholine au niveau duodénal chez le rat. [66] L'action est de type tranquillisant à hypnotique. L'effet sédatif des inflorescences a été comparé à celui du millepertuis. Cet effet est observable à des doses d'extrait aqueux allant de 10 à 100mg/kg, mais à plus faible dose, seul le millepertuis présente encore cette activité anxiolytique. [67]

4.2.e. Utilisation

Les inflorescences sont très utilisées et notamment en infusions dans le traitement symptomatique des états neurotoniques, troubles anxieux et troubles du sommeil liés à l'anxiété. La forme poudre est également utilisable dans cette indication. L'aubier présente d'autres indications dont nous ne ferons pas cas ici. [67]

4.3. Mélisse



Nom Français : Mélisse

Nom Latin : *Melissa officinalis* L.

Famille botanique : *Lamiaceae*

Partie utilisée : Feuilles

4.3.a. Origine

Probablement originaire d'Asie mineure, l'espèce a été introduite au Moyen Age dans la partie occidentale du bassin méditerranéen. On la retrouve à l'état sauvage dans les haies, les bois, le bord des chemins. Elle est actuellement cultivée.

4.3.b. Botanique

La mélisse est une plante vivace de 30 à 80 cm de hauteur. Ses feuilles sont d'un vert vif, ovales, gaufrées et dentelées qui exhalent un parfum citronné caractéristique. Les fleurs sont blanches et présentent une corolle longue de 12 mm. Le calice est en forme de cloche.

4.3.c. Partie active

Il s'agit de la feuille séchée. Elle contient au minimum 4,0 % de dérivés hydroxycinnamiques totaux exprimés exprimés en acides rosmariniques. La feuille de mélisse a une composition bien connue. Outre la présence d'acides triterpéniques (ursanes, oléanes, lupanes) on note celle de polyphénols et

de 0,02 à 0,2 % d'huile essentielle.

Polyphénols : Flavonoïdes et acides phénols (acides rosmariniques, acides caféique..).

Huile essentielle : 70 constituants ont pu être identifiés dont 7 représentent 96% de l'huile essentielle : géraniol et néral (dont le mélange constitue le citral), citronellal, acétate de géranyl, bêta-caryophyllène et son époxyde, méthylhepténone. [68]

4.3.d. Données pharmacologiques et observations

Les propriétés sédatives semblent liées au terpènes : citral et citronellal. Elles se manifestent par une diminution conséquente de la mobilité des souris au cours des différents essais [69].

4.3.e. Utilisation

Ce sont principalement des études menées dans le cadre de troubles anxieux et affectes du sommeil (endormissement et qualité du sommeil) que la mélissa a trouvé son indication.

Néanmoins elle semble être préconisable dans la prise en charge de la dépression (prévention ou de grade léger) en association avec d'autres plantes anxiolytiques ou avec le millepertuis. [70]

4.4. Basilic



Nom Français : Basilic

Nom Latin : *Ocimum basilicum* L.

Famille botanique : *Lamiaceae*

Partie utilisée : Feuilles

4.1.a. Origine

À l'état sauvage, elle pousse dans tous le continent indien et dans les zones tropicales d'Asie, Amérique centrale et du sud. Cultivée dans le sud-est asiatique, essentiellement pour ses vertus thérapeutiques mais aussi comme épice et source d'huile essentielle.

Elle est récoltée avant la floraison, au début de l'été.

4.1.b. Botanique

Le genre *Ocimum* comprend au moins une vingtaine d'espèces.

Plante aromatique annuelle qui peut atteindre 1m50 de hauteur. Les feuilles sont opposées, ovales, lancéolées et dentées, pubescentes des deux côtés. Les fleurs très petites, violacées sont rassemblées en longues grappes serrées. Les fruits, très petits, sont bruns ou rougeâtres. [71]

4.1.c. Partie active

Les principaux constituants sont les tanins (4,6%) et l'huile essentielle dont la teneur peut atteindre 2% de la plante séchée. On obtient par hydro-distillation l'huile essentielle à partir de la partie aérienne (fleur et feuilles). La graine est riche en acides gras, majoritairement en acide linoléiques (59%) et alpha-linolénique (21%); les acides oléiques, palmitiques, stéariques, lauriques et myristiques sont également présents. La feuille contient des flavonoïdes libres et liés, des acides phénols et leurs dérivés, des hétérosides phénypropaniques, des triterpènes et stérols (acide ursoliques, campesterol, cholestérol, stigmastérol...). [71,72]

4.1.d. Données pharmacologiques et observations

Un extrait alcoolique de feuille *Ocimum* a été étudié en évaluant l'effet sur l'activité des CYP 450, B5 et d'autres enzymes sur des rats. Une production d'anticorps, réponse de tissus aux médiateurs dans les organes touchés s'en est suivit. Les auteurs en déduisent ainsi une activité immunomodulatrice et adaptogène. [72]

Des tests comportementaux comprenaient le test de la nage forcée, le labyrinthe en hauteur élevé. Ont été mesurés entre autre le taux sérique de corticostérone, l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hippocampe. Il a été montré que le Basilic améliore le statut dépressif en réduisant de manière significative le niveau de corticostérone et d'autres marqueurs protéiques [...] Une réduction de l'atrophie et du phénomène d'apoptose des neurones de l'hippocampe (marqueur entre clinique autre de l'état dépressif) a été relevé.

4.1.e. Utilisation

On lui connaît les vertus : *traitement des spasmes digestifs, expectorant et diaphorétique, antohelminthique, carminatif et diurétique, anti-inflammatoire...etc.*

Le basilic est intéressant dans le cadre de la prise en charge du stress chronique et des états anxieux débutants.

La Phytothérapie constitue ainsi une solution très intéressante dans la prise en charge de la dépression et le traitement des symptômes parallèles tels que le stress et l'anxiété qui lui sont associés. Certaines plantes vont présenter un large éventail d'action thérapeutique, prenant ainsi en compte les défaillances au niveau neurochimique, l'axe corticotrope mais aussi en exerçant une activité antioxydante marquée. Il s'agit ici d'une option efficace face à la médecine occidentale qui peine, suivant le type et le degré d'atteinte dépressive, à soigner chaque individu touché. Le nombre d'essais clinique reste bien trop pauvre pour amener à un retour vers cette spécialité mais des traitements plus personnalisés pourraient voir le jour.

III. TROISIEME PARTIE : Conclusion

Les 70 dernières années ont permis l'élaboration d'une source importante de données relatives à la pathologie dépressive et ce, via de nombreux essais cliniques dans le domaine des neurosciences et de la psychiatrie.

Néanmoins, deux points sont à souligner : tout d'abord l'augmentation de la survenue ou amélioration du diagnostic qui concorde à l'augmentation du nombre d'individus touchés par la dépression et ensuite, une limite aux traitements conventionnels qui relatent du « tâtonnement thérapeutique », pour reprendre une expression de certains psychiatres. Ce dernier point caractérise une limite dans la connaissance totale et la prise en charge de cette pathologie ; les facteurs génétiques qui prédisposent à cette affection, les mécanismes de résistance aux traitements sont à mieux connaître et tendent à recourir à une médecine plus personnalisée et plus efficiente. Il a donc été mis en évidence la mécanique complexe de la santé mentale et la nécessité de prendre en considération l'ensemble des facteurs considérés comme responsables, pour traiter de façon pertinente et peut être, avec de meilleurs résultats, la dépression.

Pour cela, l'étude du microbiote intestinal tend à apporter des réponses pour la prévention et l'amélioration des troubles dépressifs. Bien que la compréhension de sa mécanique complexe soit encore fragile, de nouvelles pistes s'ouvrent quant à l'implication de certaines souches bactériennes responsables de dysbioses dont les conséquences mettraient à défaut la santé mentale de l'hôte. Il a été reconnu que les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacteria* confèrent, par leur présence, un microbiote sain en garantissant la pérennité de la voie saccharolytique. À l'inverse, l'engagement vers la voie protéolytique fait prévaloir l'enracinement de genre bactérien : *Alistipe* ainsi que les souches *Bacteroidetes* et met à défaut celles du type *Lachnospiraceae*. Il est donc intéressant de constater que la régulation de l'axe microbiotique permet de garantir une stabilité de l'axe sérotoninergique dont l'implication, dans la pathologie dépressive, est un élément majeur. À plus grande échelle, il serait pertinent de traiter toute dysbiose par l'alimentation et pour cela, la Micronutrition apporte d'excellent résultats. Il est à considérer que de nombreuses études rendent au régime Méditerranéen une place de premier ordre pour garantir un équilibre parfait du microbiote et donc, une santé globale de l'individu. Cette étude, sur l'intérêt du Microbiote dans la pathologie dépressive, m'a semblée intéressante du fait de chercher d'autres causes dans la dérégulation du grand système sérotoninergique dont on sait l'implication mais également dans les défaillances du système immunitaire ou encore corticotrope, eux aussi impliqués dans la dépression.

La Phytothérapie est également une discipline qui répond à cette optique de prise en charge

« plurielle » du fait de sa mécanique d'action. En effet, l'ensemble des nombreux constituants de la partie active des plantes, agissent à différents niveaux et confèrent au long cours une action reconnue. La Phytothérapie correspond ainsi à une alternative efficace dans la prise en charge de la dépression à des stades légers à moyen et l'association avec d'autres plantes aux propriétés anxyolytiques trouve sa place. L'avènement de la médecine occidentale a mis de côté cette discipline qui pourtant, présente de nombreux atouts mais le nombre d'essais thérapeutiques reste très faibles.

Ainsi, le traitement par une régulation du Microbiote intestinal, tout d'abord par une alimentation basée sur le modèle Méditerranéen puis par l'utilisation de probiotiques et de prébiotiques pour garantir une pérennité des souches serait envisageable à l'officine. En parallèle et suivant l'évolution du ressenti des patients, des aides avec l'utilisation de plantes médicinales seraient envisageable et permettraient certainement d'abaisser les posologies des traitements conventionnels jusqu'à éventuellement évincer ceux-ci. On connaît l'importance des effets secondaires de ces médicaments et aujourd'hui s'ouvrent de nouvelles alternatives prometteuses pour traiter cette affection qui touche un grand nombre d'Hommes.

Bibliographie :

DEPRESSION :

[1] : Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder : results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289:3095-105

[2] : Barker EL, Blakely RD. Norepinephrine and serotonin transporters : molecular targets of antidepressant drugs. In : Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology the fourth generation in progress*. New York : Raven;1995.p.321-33.

[3] : Capuron L, Miller AH. Immune System to brain signaling : neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology and Therapeutics* 2011 ; 130:226-38

[4] : Gilmore ML, Owens MJ, Nemeroff CB. Inhibition of norepinephrine uptake in patients with major depression treated with paroxetine. *Am J Psychiatry* 2002;159:1702-10.

[5] : Dell'Osso L, Carmassi C, Mucci F, Marazziti D. Depression, Serotonin and Tryptophan. *Curr Pharm Des.* 2016;22(8):949-54.

[6] : Young SN, Smith SE, Pihl RO, Ervin FR. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology* 1985;87:173-7.

[7] : Rosa Neto P, et al. Measurement of brain regional alpha-[11C]methyl-l-tryptophan trapping as measure of serotonin synthesis in medication-free patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:556-63.

[8] : Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacology and Therapeutics* 2013;137:119-31.

[9] : Zhuang X, Xu H, Fang Z, Xu C, Xue C, Hong X. Platelet serotonin and serotonin transporter as peripheral surrogates in depression and anxiety patients. *Eur J Pharmacol.* 2018 Sep 5;834:213-220.

[10] : Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL. CRP, IL-6 and depression-A systematic review and meta analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2013;150:736-44

[11] : Wium-Andersen MK, Orsted DD, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73131 individual. *JAMA Psychiatry* 2013;70, 176.

[12] : Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling : neuropsychopharmacological implications. *Pharmacology and Therapeutics* 2011;130:226-38.

[13] : Sperner-Unterwieser B, Kohl C, Fuchs D. Immune changes and neurotransmitters : possible interactions in depression ? *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2014;48:268-76.

[14] : Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines : a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*

2011;36:2452-9.

[15] : Dahl J, Ormstad H, Aass HCD, Malt UF, Bendz LT, Sandvik L, et al. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology* 2014;45:77-86.

[16] : Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, Souery D, Alboni S, Brunello N. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation : a pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:227-31.

[17] : Abbasi S-H, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh S. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder : randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2012;141:308-14.

[18] : Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry* 2013;70:31.

[19] : Erickson K, Drevets W, Schulkin J. Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2003;27:233-46.

[20] : Gerritsen L, Staufenbiel SM, Penninx BWJH, van Hemert AM, Noppe G, de Rijke YB, van Rossum EFC. Long-term glucocorticoid levels measured in hair in patients with depressive and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Nov 14;101:246-252.

[21] : Menke A, Arloth J, Best J, Namendorf C, Gerlach T, Czamara D, Lucae S, Dunlop BW, Crowe TM, Garlow SJ, Nemeroff CB, Ritchie JC, Craighead WE, Mayberg HS, Rex-Haffner M, Binder EB, Uhr M. Time-dependent effects of dexamethasone plasma concentrations on glucocorticoid receptor challenge tests. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Jul;69:161-71.

[22] : Burke HM, David MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress : A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30:846-56.

[23] : Vreeburg SA, Hartman CA, Hoogendijk WJG, van Dyck R, Zitman FG, Ormel J, et al. Parental history of depression or anxiety and the cortisol awakening response. *Br J Psychiatry* 2010;197:180-5.

[24] : Belanoff JK, Flores BH, Kalezhan M, Sund B, Schatzberg AF. Rapid reversal of psychotic depression using mifepristone. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:516-21.

[25] : Bun-Hee Lee and Yong-Ku Kim. The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. *Psychiatry Investig*. 2010 Dec; 7(4): 231–235.

[26] : EA Bondarenko, MI Shadrina, MN Grishkina, TA Druzhkova, RG Akzhigitov, NV Gulyaeva, AB Guekht, and PA Slominsky. Genetic Analysis of *BDNF*, *GNB3*, *MTHFR*, *ACE* and *APOE* Variants in Major and Recurrent Depressive Disorders in Russia. *Int J Med Sci*. 2016; 13(12): 977–983.

[27] : X Gonda, N Eslari, D Kovacs, I M Anderson, J F W Deakin, G Juhasz, and G Bagdy.

Financial difficulties but not other types of recent negative life events show strong interactions with 5-HTTLPR genotype in the development of depressive symptoms. *Transl Psychiatry*. 2016 May; 6(5): e798.

MICROBIOTE INTESTINAL :

[28] : L'appareil digestif : des sciences fondamentales à la clinique / sous la direction du Dr Pierre Poitras Auteur(s) Poitras, Pierre (Éditeur scientifique)

[29] : Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA reponse to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2012 ; 37:1885-95.

[30] : Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis* : an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res* 2009 ; 43:164-74.

[31] : Park AJ, Collins J, Blennerhassett PA, et al. Altered colonic function and microbiota profile in a mouse model of chronic depression. *Neurogastroenterol Motil* 2013 ; 25:733-e575.

[32] : http://www.acadpharm.org/dos_public/Transfert_de_Flore_P_BOURLIOUX_05.06.2013.pdf

[33] : Horne R, Foster JA. *Front Psychiatry*. Metabolic and Microbiota Measures as Peripheral Biomarkers in Major Depressive Disorder. 2018 Oct 22;9:513. 2018.00513. eCollection 2018. Review.

[34] : Guillaume Cadiot, Jean-Paul Galmiche, Claude Matuchansky et al. ; avec la collaboration des coordinateurs Thomas Aparicio, Marc-André Bigard, Antoine Cortot et al. *Gastro-entérologie*

[35] : Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms : the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701-12.

[36] : O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats : implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 2009;65:263-7.

[37] : Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C et al. The gut microbiota influences blood brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med* 2014;6:263ra158.

[38] : Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108:3047-52.

[39] : Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis : neuropsychiatric aspects. *Compr Physiol* 2014;4:715-38.

[40] : Sudo N, Chida Y, Aiba Y et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004;558:263-75.

[41] : Crumeyroll-Arias M, Jaglin M, Bruneau A et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 2014 ; 42:207-17.

[42] : Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behaviour and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:16050-5.

[43] : Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression . *Neurogastroenterol Motil* 2014 ; 26:1155-62.

[44] : Tililisch K, Labus J, Kilpatrick L et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 2013;144:1394-1401.

[45] : Abildgaard A, Kern T, Pedersen O, Hansen T, Wegener G, Lund S. The antidepressant-like effect of probiotics and their faecal abundance may be modulated by the cohabiting gut microbiota in rats. *Neuropsychopharmacol.* 2018 Nov 2. 10.1016

[46] : Aslam H, Green J, Jacka FN, Collier F, Berk M, Pasco J, Dawson SL. *Nutr Neurosci.* Fermented foods, the gut and mental health: a mechanistic overview with implications for depression and anxiety. 2018 Nov 11:1-13.

Millepertuis :

-Gérard Debuigne & François Couplan-Petit *Larousse des Plantes médicinales*-Edition Larousse 2009. pp.98-99.

[47] : Clara Grosso Editor-*Herbal Medicine in Depression-Traditional Medicine to Innovative Drug Delivery.* Edition Springer 2016. pp. 185-193

[48] : Bilia AR, Bergonzi, Maria Calmilla, Karioti, Anastasia Asacchi, Benedetta. In Awaad, Amani S, Shing VK, Govil JN, editors. *St. John's wort (Hypericum perforatum L.) Recent Progress in Medicinal Plants.* 2010;28,235-70.

[49] : Zanolini P. Role of Hyperforin in the pharmacological activities of St John's Wort. *CNS Drugs Rev* 2004 ; 13(3) : 203-18

[50] : Schule C, Baghai T, Sauer N, Laakmann G. Endocrinological effects of high dose Hypericum perforatum extract in healthy subjects. *Neuropsychobiology* 2004;49 (2):58-63.

Safran :

[51] : Gérard Debuigne & François Couplan-Petit *Larousse des Plantes médicinales*-Edition Larousse 2009. pp.276

[52] : Melnyk J., Marcone M., Wang S. Chemical and biological properties of the world's most expensive spice: Saffron. *Food Research International*, 2010, 43 (8), pp. 1981-1989.

[53] : Anton S, Dubyak D., Hausenblas H., Saha D. Saffron (*Crocus sativus L*) and major depressive

disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of integrative Medicine.2013, 11 (6), pp. 377-383

[54] : Hosseinzadeh H., Nassiri-Ask M. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and Saffron (Crocus sativus): a review. Phytotherapy research. 2013, 27 (4), pp. 475-783.

Ballote :

[55] : Gérard Debuigne&François Couplan-Petit Larousse des Plantes médicinales-Edition Larousse 2009. pp.251

[56]: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Ballote> consulté le 05/2018

[57] : Daels-Rakotoarison DA, SeidelV, Gressier B, Brunet C, Tillequin F, Bailleul F et al. Neurosedative and antioxydant activities of phenylpropanoids from ballota nigra. Arzneimittelforschung 2000 ; 92 (2-3):275

[58] : Mongold JJ, Camilleri S, Serano JJ, Taillade C, Masse JP, Susplugas P. Etude expérimentale de l'activité psychotrope de *Ballota nigra*. Phytotherapy

Rhodiola :

[59] : Gérard Debuigne&François Couplan-Petit Larousse des Plantes médicinales-Edition Larousse 2009. pp.348

[60] : Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmström C, Panossian A, « Clinical trial of Rhodiola rosea L. extract in the treatment of mild to moderate depression », Nord J Psychiatry, vol. 61, n° 5, 2007, p. 343–8

Griffonia :

[61] : https://fr.wikipedia.org/wiki/Griffonia_simplicifolia consulté le 09/2018

[62] : Clara Grosso Editor-Herbal Medecine in Depression-Traditional Medecine to Innovative Drug Delivery. Edition Springer 2016. pp.

Valériane :

[63]: https://fr.wikipedia.org/wiki/Val%C3%A9riane_officinale consulté le 10/2018

[64] : Clara Grosso Editor-Herbal Medecine in Depression-Traditional Medecine to Innovative Drug Delivery. Edition Springer 2016. pp. 146-155

[65] : Birgit M. Dietz, Gail B. Mahady, Guido F. Pauli, and Norman R. Farnsworth. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT 5a receptor in vitro. Brain Res Mol Brain Res. 2005 Aug 18; 138(2): 191–197.

Tilleul :

[66] : Clara Grosso Editor-Herbal Medecine in Depression-Traditional Medecine to Innovative Drug Delivery. Edition Springer 2016. pp. 168-176

[67] : Coleta M, Campos MG, Cotrim MD, Proenca da Cunha A. Comparative evaluation of *Melissa officinalis* L., *Tilia cordata* L., *Passiflora edulis* Sims. And *Hypericum perforatum* L. in the elevated plus maze anxiety test. *Pharmacopsychiatry* 2001 ; 34Suppl 1 :S20-1.

Melisse :

[68] : Clara Grosso Editor-Herbal Medecine in Depression-Traditional Medecine to Innovative Drug Delivery. Edition Springer 2016. pp. 162-168

[69] : Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, Perry EK. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia : the result in double-blind, placebo controlled trial with Melissa. *J Clin Psychiatry* 2002;63(7):553-8

[70] : Lin SH, Chou ML, Chen WC, Lai YS, Lu KH, Hao CW, Sheen LYA. Medicinal herb, *Melissa officinalis* L. ameliorates depressive-like behavior of rats in the forced swimming test via regulating the serotonergic neurotransmitter. 2015 Dec 4;175:266-72.

Basilic :

[71] : Clara Grosso Editor-Herbal Medecine in Depression-Traditional Medecine to Innovative Drug Delivery. Edition Springer 2016. pp. 156-161

[72] : Ayuob NN, El Wahab MGA, Ali SS, Abdel-Tawab HS-*Ocimum basilicum* improve chronic stress-induced neurodegenerative changes in mice hippocampus. 2018 Jun;33(3):795-804.