



HAL
open science

Impact de l'alimentation sur les troubles dépressifs de l'adulte et leur prise en charge : synthèse de la littérature

Marion Bugaud

► To cite this version:

Marion Bugaud. Impact de l'alimentation sur les troubles dépressifs de l'adulte et leur prise en charge : synthèse de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02157713

HAL Id: dumas-02157713

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02157713>

Submitted on 17 Jun 2019

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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



UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
UFR DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2019

Impact de l'alimentation sur les troubles dépressifs de l'adulte et leur prise en charge : synthèse de la littérature

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Marion BUGAUD

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le 14/06/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le professeur Thierry BOUGEROL

Membres :

M. le professeur Mircea POLOSAN

M. le professeur Eric FONTAINE

M. le docteur Jérôme HOLTZMANN, directeur de thèse

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
UFR DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2019

Impact de l'alimentation sur les troubles dépressifs de l'adulte et leur prise en charge : synthèse de la littérature

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Marion BUGAUD

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le 14/06/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le professeur Thierry BOUGEROL

Membres :

M. le professeur Mircea POLOSAN

M. le professeur Eric FONTAINE

M. le docteur Jérôme HOLTZMANN, directeur de thèse

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|--------|-------------------------------|---|
| PU-PH | ALBALADEJO Pierre | Anesthésiologie réanimation |
| PU-PH | APEL Florent | Ophthalmologie |
| PU-PH | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine | Chirurgie générale |
| PU-PH | BAILLET Athan | Rhumatologie |
| PU-PH | BARONE-ROCHETTE Gilles | Cardiologie |
| PU-PH | BAYAT Sam | Physiologie |
| PU-PH | BENHAMOU Pierre Yves | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | BERGER François | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BIDART-COUTTON Marie | Biologie cellulaire |
| MCU-PH | BOISSET Sandrine | Agents infectieux |
| PU-PH | BOLLA Michel | Cancérologie-Radiothérapie |
| PU-PH | BONAZ Bruno | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | BONNETERRE Vincent | Médecine et santé au travail |
| PU-PH | BOREL Anne-Laure | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | BOSSON Jean-Luc | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | BOTTARI Serge | Biologie cellulaire |
| PU-PH | BOUGEROL Thierry | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | BOUILLET Laurence | Médecine interne |
| PU-PH | BOUZAT Pierre | Réanimation |
| PU-PH | BRAMBILLA Christian | Pneumologie |
| PU-PH | BRAMBILLA Elisabeth | Anatomie et de Pathologie Cytologiques |
| MCU-PH | BRENIER-PINCHART Marie Pierre | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | BRICAULT Ivan | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | BRICHON Pierre-Yves | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire |
| MCU-PH | BRIOT Raphaël | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| MCU-PH | BROUILLET Sophie | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| PU-PH | CAHN Jean-Yves | Hématologie |
| PU-PH | CANALI-SCHWEBEL Carole | Réanimation médicale |
| PU-PH | CARPENTIER Françoise | Thérapeutique, médecine d'urgence |
| PU-PH | CARPENTIER Patrick | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire |
| PU-PH | CESBRON Jean-Yves | Immunologie |
| PU-PH | CHABARDES Stephan | Neurochirurgie |
| PU-PH | CHABRE Olivier | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| PU-PH | CHAFFANJON Philippe | Anatomie |
| PU-PH | CHARLES Julie | Dermatologie |
| PU-PH | CHAVANON Olivier | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire |
| PU-PH | CHIQUET Christophe | Ophthalmologie |

| CORPS | NOM-PRENUM | Discipline universitaire |
|--------|-------------------------|---|
| PU-PH | CHIRICA Mircea | Chirurgie générale |
| PU-PH | CINQUIN Philippe | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | CLAVARINO Giovanna | Immunologie |
| PU-PH | COHEN Olivier | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | COURVOISIER Aurélien | Chirurgie infantile |
| PU-PH | COUTTON Charles | Génétique |
| PU-PH | COUTURIER Pascal | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | CRACOWSKI Jean-Luc | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique |
| PU-PH | CURE Hervé | Oncologie |
| PU-PH | DEBATY Guillaume | Médecine d'Urgence |
| PU-PH | DEBILLON Thierry | Pédiatrie |
| PU-PH | DECAENS Thomas | Gastro-entérologie, Hépatologie |
| PU-PH | DEMATTEIS Maurice | Addictologie |
| PU-PH | DEMONGEOT Jacques | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | DERANSART Colin | Physiologie |
| PU-PH | DESCOTES Jean-Luc | Urologie |
| PU-PH | DETANTE Olivier | Neurologie |
| MCU-PH | DIETERICH Klaus | Génétique et procréation |
| MCU-PH | DOUTRELEAU Stéphane | Physiologie |
| MCU-PH | DUMESTRE-PERARD Chantal | Immunologie |
| PU-PH | EPAULARD Olivier | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| PU-PH | ESTEVE François | Biophysique et médecine nucléaire |
| MCU-PH | EYSSERIC Hélène | Médecine légale et droit de la santé |
| PU-PH | FAGRET Daniel | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | FAUCHERON Jean-Luc | Chirurgie générale |
| MCU-PH | FAURE Julien | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | FERRETTI Gilbert | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | FEUERSTEIN Claude | Physiologie |
| PU-PH | FONTAINE Éric | Nutrition |
| PU-PH | FRANCOIS Patrice | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| MCU-MG | GABOREAU Yoann | Médecine Générale |
| PU-PH | GARBAN Frédéric | Hématologie, transfusion |
| PU-PH | GAUDIN Philippe | Rhumatologie |
| PU-PH | GAVAZZI Gaétan | Gériatrie et biologie du vieillissement |
| PU-PH | GAY Emmanuel | Neurochirurgie |
| MCU-PH | GILLOIS Pierre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | GIOT Jean-Philippe | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| MCU-PH | GRAND Sylvie | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | GRIFFET Jacques | Chirurgie infantile |
| MCU-PH | GUZUN Rita | Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique |
| PU-PH | HAINAUT Pierre | Biochimie, biologie moléculaire |
| PU-PH | HALIMI Serge | Nutrition |
| PU-PH | HENNEBICQ Sylviane | Génétique et procréation |
| PU-PH | HOFFMANN Pascale | Gynécologie obstétrique |
| PU-PH | HOMMEL Marc | Neurologie |
| PU-MG | IMBERT Patrick | Médecine Générale |
| PU-PH | JOUK Pierre-Simon | Génétique |

| CORPS | NOM-PRENOM | Discipline universitaire |
|----------|--------------------------------------|---|
| PU-PH | JUVIN Robert | Rhumatologie |
| PU-PH | KAHANE Philippe | Physiologie |
| MCU-PH | KASTLER Adrian | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | KRAINIK Alexandre | Radiologie et imagerie médicale |
| PU-PH | LABARERE José | Epidémiologie ; Eco. de la Santé |
| MCU-PH | LABLANCHE Sandrine | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| MCU-PH | LANDELLE Caroline | Bactériologie - virologie |
| MCU-PH | LARDY Bernard | Biochimie et biologie moléculaire |
| MCU - PH | LE PISSART Audrey | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | LECCIA Marie-Thérèse | Dermato-vénérologie |
| PU-PH | LEROUX Dominique | Génétique |
| PU-PH | LEROY Vincent | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| PU-PH | LETOUBLON Christian | Chirurgie digestive et viscérale |
| PU-PH | LEVY Patrick | Physiologie |
| PU-PH | LONG Jean-Alexandre | Urologie |
| MCU-PH | LUPO Julien | Virologie |
| PU-PH | MAGNE Jean-Luc | Chirurgie vasculaire |
| MCU-PH | MAIGNAN Maxime | Médecine d'urgence |
| PU-PH | MAITRE Anne | Médecine et santé au travail |
| MCU-PH | MALLARET Marie-Reine | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | MALLION Jean-Michel | Cardiologie |
| MCU-PH | MARLU Raphaël | Hématologie, transfusion |
| MCU-PH | MAUBON Danièle | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | MAURIN Max | Bactériologie - virologie |
| MCU-PH | MC LEER Anne | Cytologie et histologie |
| PU-PH | MORAND Patrice | Bactériologie - virologie |
| PU-PH | MOREAU-GAUDRY Alexandre | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | MORO Elena | Neurologie |
| PU-PH | MORO-SIBILOT Denis | Pneumologie |
| PU-PH | MOUSSEAU Mireille | Cancérologie |
| PU-PH | MOUTET François | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie |
| MCU-PH | PACLET Marie-Hélène | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | PALOMBI Olivier | Anatomie |
| PU-PH | PARK Sophie | Hémato - transfusion |
| PU-PH | PASSAGGIA Jean-Guy | Anatomie |
| PU-PH | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie réanimation |
| MCU-PH | PAYSANT François | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | PELLETIER Laurent | Biologie cellulaire |
| PU-PH | PELLOUX Hervé | Parasitologie et mycologie |
| PU-PH | PEPIN Jean-Louis | Physiologie |
| PU-PH | PERENNOU Dominique | Médecine physique et de réadaptation |
| PU-PH | PERNOD Gilles | Médecine vasculaire |
| PU-PH | PIOLAT Christian | Chirurgie infantile |
| PU-PH | PISON Christophe | Pneumologie |
| PU-PH | PLANTAZ Dominique | Pédiatrie |
| PU-PH | POIGNARD Pascal | Virologie |
| PU-PH | POLACK Benoît | Hématologie |

| CORPS | NOM-PRENO | Discipline universitaire |
|--------|-----------------------|---|
| PU-PH | POLOSAN Mircea | Psychiatrie d'adultes |
| PU-PH | PONS Jean-Claude | Gynécologie obstétrique |
| PU-PH | RAMBEAUD Jean-Jacques | Urologie |
| PU-PH | RAY Pierre | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| MCU-PH | RENDU John | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| MCU-PH | RIALLE Vincent | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH | RIGHINI Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | ROMANET Jean Paul | Ophthalmologie |
| PU-PH | ROSTAING Lionel | Néphrologie |
| MCU-PH | ROUSTIT Matthieu | Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie |
| MCU-PH | ROUX-BUISSON Nathalie | Biochimie, toxicologie et pharmacologie |
| MCU-PH | RUBIO Amandine | Pédiatrie |
| PU-PH | SARAGAGLIA Dominique | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| MCU-PH | SATRE Véronique | Génétique |
| PU-PH | SAUDOU Frédéric | Biologie Cellulaire |
| PU-PH | SCHMERBER Sébastien | Oto-rhino-laryngologie |
| PU-PH | SCOLAN Virginie | Médecine légale et droit de la santé |
| MCU-PH | SEIGNEURIN Arnaud | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | STAHL Jean-Paul | Maladies infectieuses, maladies tropicales |
| PU-PH | STANKE Françoise | Pharmacologie fondamentale |
| MCU-PH | STASIA Marie-José | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | STURM Nathalie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| PU-PH | TAMISIER Renaud | Physiologie |
| PU-PH | TERZI Nicolas | Réanimation |
| MCU-PH | TOFFART Anne-Claire | Pneumologie |
| PU-PH | TONETTI Jérôme | Chirurgie orthopédique et traumatologie |
| PU-PH | TOUSSAINT Bertrand | Biochimie et biologie moléculaire |
| PU-PH | VANZETTO Gérald | Cardiologie |
| PU-PH | VUILLEZ Jean-Philippe | Biophysique et médecine nucléaire |
| PU-PH | WEIL Georges | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| PU-PH | ZAOUI Philippe | Néphrologie |
| PU-PH | ZARSKI Jean-Pierre | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Marion BUGAUD

IMPACT DE L'ALIMENTATION SUR LES TROUBLES DEPRESSIFS DE
L'ADULTE ET LEUR PRISE EN CHARGE : SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE

RÉSUMÉ

La dépression est une pathologie psychiatrique fréquente impactant lourdement la qualité de vie des patients et la charge globale des coûts liés à la santé. Ses mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore complètement élucidés et plusieurs hypothèses ont été proposées. La prise en charge thérapeutique actuelle comporte les psychothérapies, les traitements médicamenteux et les techniques de stimulation cérébrale. Les éléments d'hygiène de vie comme l'alimentation et l'exercice physique représentent des facteurs importants de prévention et de prise en charge de nombreuses maladies chroniques dont les maladies métaboliques, cardiovasculaires, neurodégénératives et les cancers. Récemment, les connaissances sur l'axe microbiote-intestin-cerveau sont venues apporter de nouveaux éléments de compréhension du lien entre pathologies neuropsychiatriques et alimentation. Celle-ci est essentielle pour apporter les nutriments nécessaires au bon fonctionnement cérébral. Les études tendent à montrer un impact négatif de certaines carences nutritionnelles (vitamines B, C, D, acides gras omega-3, zinc, magnésium, fer, tryptophane, SAmé) et un impact positif de leur supplémentation sur les troubles dépressifs. Une association significative est retrouvée entre la qualité de l'alimentation et la diminution du risque de dépression, notamment avec l'observance d'un régime de type méditerranéen. Les études cliniques prospectives récentes évaluant l'efficacité d'interventions diététiques dans la prise en charge de la dépression apportent des résultats encourageants pour poursuivre les recherches et commencer à prendre en compte ces nouvelles données dans la pratique clinique.

MOTS CLÉS : dépression, alimentation, nutrition, microbiote

FILIERE : psychiatrie

IMPACT OF DIET ON DEPRESSIVE DISORDERS AND THEIR MANAGEMENT : A SYNTHESIS OF LITERATURE

ABSTRACT

Depression is a common psychiatric disorder that heavily impacts the quality of life of patients and the overall burden of health-related costs. Its physiopathological mechanisms are not yet fully understood and several hypotheses have been proposed. Current therapeutic management includes psychotherapies, drug treatments and brain stimulation techniques. Lifestyle elements such as diet and exercise are important factors in the prevention and management of many chronic diseases including metabolic diseases, cardiovascular, neurodegenerative and cancer. Recently, knowledge on the microbiota-intestine-brain axis has come to provide new insights into the link between neuropsychiatric pathologies and diet. This is essential to provide the necessary nutrients for proper brain function. Studies tend to show a negative impact of certain nutritional deficiencies (vitamins B, C, D, omega-3 fatty acids, zinc, magnesium, iron, tryptophan, SAMe) and a positive impact of their supplementation on depressive disorders. A significant association is found between the quality of the diet and the reduction of the risk of depression, in particular with the observance of a Mediterranean type diet. Recent prospective clinical trials evaluating the effectiveness of dietary interventions in the management of depression provide encouraging results for further research and to begin to take these new data into account in clinical practice.

Remerciements

Au Professeur Thierry Bougerol, pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse, pour la qualité de votre enseignement, votre écoute attentive, votre bienveillance, et votre disponibilité tout au long de ces années d'internat.

Au Professeur Mircea Polosan, pour me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse, et pour votre initiation passionnée à la neurophysiologie et aux techniques de réglages de stimulation cérébrale profonde dès mon 1^{er} semestre d'internat.

Au Professeur Eric Fontaine, pour avoir porté de l'intérêt à mon travail et me faire l'honneur d'être membre de mon jury de thèse. Merci pour votre lecture attentive.

Au Docteur Jérôme Holtzmann, pour avoir accepté de soutenir et de diriger avec autant de bienveillance mon travail de thèse. Merci de m'avoir fait confiance. Merci également pour ton accueil, ton écoute, tes conseils et tes précieux enseignements lors des stages effectués dans ton service comme interne et externe. Tout cela m'a permis de confirmer mon souhait d'être psychiatre, et de devenir interne en psychiatrie sereinement.

A tous mes maîtres de stage durant ces quatre années, des services de psychiatrie et d'addictologie du CHU de Grenoble, du CH spécialisé de la Savoie, du C3R, et de la Clinique du Grésivaudan. A tous les autres médecins, infirmiers, psychologues, neuropsychologues, ergothérapeutes, orthophonistes, assistant(e)s social(aux), secrétaires médicales, éducateurs spécialisés, et autres corps de métiers pour votre accueil toujours chaleureux, vos enseignements riches et variés, et pour les bons moments passés ensemble. Vous rencontrer m'a permis de me construire comme psychiatre.

A mes chers co-internes de la promo 2014, Marine, Hélène, Boris, Olivier, Grégoire, Anaïs, Pauline, Gaëlle, très chers « BB psy » comme nous nous sommes surnommés au début de cette aventure. Nous avons vécu des moments forts en émotions, et d'autres plus légers. J'ai été très heureuse de vivre cela avec vous tous, longue vie aux BBpsy !

Jean, nous nous sommes rencontrés le 1^{er} jour de cette rentrée 2014, et comme tu le sais, tu m'as tout de suite « impressionné » ! Merci pour tout ce que nous avons vécu ensemble, tu es un ami très cher à mes yeux et notre amitié durera malgré la distance, c'est une certitude.

Aux autres belles rencontres internes à ces études, aux moments partagés, singuliers et imprévus. Caro, Aida et Marine, nous avons partagé cette expérience de la maternité ensemble en parallèle de ce long travail de thèse, votre soutien a été immense.

A mes ami(e)s, Aixois(es), Grenoblois(es) ou plus lointains, je quitte la vie « étudiante » pour vous rejoindre dans le monde « professionnel », enfin ! On vous attend dans les îles !

A ma famille, mes parents, mes frères et leur « valeur ajoutée », qui m'accompagnent depuis toujours, vous m'avez tant appris, tant soutenu, je vous serai éternellement reconnaissante. Vous m'avez permis d'être comme je suis, et où je suis.

A toi Maman, pour ton amour, ton soutien et ton écoute à tout moment, et pour ton aide précieuse dans la rédaction de cette thèse.

A toi Papa, pour ton regard attentionné et aimant, et tes mots toujours bienveillants. Merci aussi pour toutes les noix cassées... ! Tu avais déjà tout compris depuis longtemps !

A ma belle-famille, qui m'a si bien accueillie et accompagnée depuis le 1^{er} jour de notre rencontre. Vous êtes une très belle (-) famille !

A Arnaud, à notre belle aventure...

Merci d'être présent, aimant et bienveillant à chaque instant depuis plus de 10 ans. Ce travail de thèse, tu l'as vécu au quotidien avec moi depuis le début, tu m'as soutenue, encouragée et supportée. A tout ce qu'il nous reste à vivre, avec Olivia et les prochains !

Liste des abréviations

Mesh : Medical Subject Heading

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

CIM : Classification Internationale des Maladies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

EDC : Episode Dépressif Caractérisé

SAMe : S-Adénosyl-Méthionine

IL : Interleukine

INF- γ : Interferon- γ

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

TGF- β : Transforming Growth Factor- β

CRP : C-reactiv Protein

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

ADN : Acide Désoxyribonucléique

LPS : Lipopolysaccharide

GABA : Gamma-Amino-Butyrique Acid

HPA : Hypothalamo-pituitary Axis

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TIP : Thérapie Inter-Personnelle

HAS : Haute Autorité de Santé

CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

WFSBP : World Federation of Societies of Biological Psychiatry

ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

ALA : Alpha-Linolenic Acid

EPA : Eicosapentaenoic Acid

DHA : Docosahexaenoic Acid

MDS : Mediterranean Dietary Score

UNESCO : United Nations Educational Scientific and Cultural Organization

NMDA : N-methyl-D-aspartate

5-HTP : L-5-hydroxytryptophane

DII : Dietary Inflammatory Index

AHEI : Alternate Healthy Eating Index

FFQ : Food Frequency Questionnaire

MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

CES-D : Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

GHQ-12 : General Health Questionnaire

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale

BDI-II : Beck Depression Inventory

AFS : Antidepressant Food Score

ISNPR : International Society For Nutritional Psychiatry Research

Sommaire

| | |
|--|----|
| Résumé | 6 |
| Abstract | 7 |
| Remerciements | 8 |
| Liste des abréviations | 10 |
| Sommaire | 12 |
| I. Introduction | 14 |
| II. Méthodologie | 15 |
| III. Dépression | 17 |
| A. Définition | 17 |
| B. Epidémiologie | 18 |
| C. Etiopathogénie | 19 |
| D. Psychopathologie | 20 |
| E. Physiopathologie | 21 |
| 1. Hypothèse monoaminergique | 21 |
| 2. Hypothèse neuroendocrine/inflammatoire | 22 |
| 3. Autres hypothèses | 24 |
| 4. Axe microbiote-intestin-cerveau | 25 |
| F. Prise en charge | 33 |
| IV. Nutrition et pathologies | 35 |
| A. Evolution de l'alimentation | 35 |
| B. Alimentation et maladies chroniques | 37 |
| C. Alimentation et système nerveux central | 38 |
| 1) Vitamines | 38 |
| 2) Oligo-éléments | 39 |
| 3) Antioxydants | 39 |

| | |
|---|----|
| 4) Omega-3 | 40 |
| 5) Régime méditerranéen | 41 |
| V. Nutrition et dépression..... | 43 |
| A. Nutriments | 46 |
| 1) Vitamines | 46 |
| 2) Minéraux..... | 49 |
| 3) Acides gras omega-3 | 50 |
| 4) Tryptophane | 51 |
| 5) S-adenosyl-methionine | 52 |
| B. Microbiote | 54 |
| 1) Prébiotiques..... | 55 |
| 2) Probiotiques | 55 |
| 3) Impact de l'alimentation sur le microbiote | 57 |
| C. Habitudes alimentaires | 59 |
| D. Régimes particuliers..... | 62 |
| E. Interventions diététiques | 65 |
| F. Recommandations diététiques | 67 |
| VI. Conclusion..... | 68 |
| VII. Bibliographie | 72 |
| Serment d'Hippocrate..... | 97 |

I. Introduction

La dépression est une pathologie psychiatrique fréquente répandue dans le monde entier et ayant un impact lourd en termes de morbi-mortalité et de coûts de santé publique (1). Elle est encore sous-diagnostiquée et les solutions thérapeutiques disponibles insuffisamment efficaces ce qui la classe comme troisième cause d'années de vie vécues avec incapacité dans le monde et la principale parmi les maladies mentales (2). Elle est souvent la cause d'une altération de la qualité de vie non négligeable. La compréhension de ses mécanismes physiopathologiques est encore partielle mais on la définit aujourd'hui comme un trouble induit par une convergence d'éléments biologiques, psychologiques et environnementaux. En parallèle, d'autres maladies chroniques telles que les cancers, les maladies métaboliques, inflammatoires et neurodégénératives sont en augmentation constante depuis les dernières décennies et un lien indiscutable a été établi avec la modification de nos modes de vie, notamment la sédentarité et l'alimentation (3). Durant le dernier siècle, un changement considérable dans la façon de nous alimenter s'est opéré, en lien avec l'industrialisation intensive de l'agriculture et la mondialisation des aliments. On observe donc un intérêt grandissant pour l'impact de notre alimentation sur la santé et cet intérêt s'est également porté sur les maladies psychiatriques dont les troubles dépressifs.

Le microbiote intestinal est actuellement un des éléments les plus étudiés dans le lien entre alimentation et troubles dépressifs. Cet intérêt dépasse le milieu scientifique puisqu'on observe également depuis quelques années une abondante parution de livres, d'articles de presse, et d'émissions dans les médias audiovisuels, sur le lien entre l'alimentation et la santé et plus particulièrement la dépression (4-9). Cela peut s'expliquer par l'attrance grandissante de la population générale pour les « médecines alternatives » reposant sur une croyance commune que les produits « naturels » seraient plus efficaces et mieux tolérés, et par la méfiance de plus en plus importante envers les produits de santé classiques comme les

médicaments. L'utilisation de ces pratiques par les patients atteints de pathologies psychiatriques est estimée entre 16 et 44%, et la majorité d'entre eux souffre de dépression (10). Pour continuer à améliorer nos pratiques dans la prise en charge de la dépression, en accord avec la réalité de nos patients, il apparaît donc nécessaire de s'intéresser à l'alimentation.

Cette revue de la littérature a pour objectif de réaliser une synthèse de la recherche scientifique sur les liens entre alimentation et dépression afin de pouvoir proposer des pistes de réflexion sur la mise en pratique de ces connaissances dans la prise en charge des troubles dépressifs.

II. Méthodologie

J'ai effectué la recherche des articles sur les moteurs de recherche médicaux PubMed, Web of science et Science Direct. J'ai également utilisé les catalogues des bibliothèques universitaires Grenoble-Alpes pour compléter ma bibliographie.

La sélection des mots clés a été réalisée via MeSH (Medical Subject Heading), le thésaurus biomédical le plus utilisé pour l'indexation de la base de données MEDLINE dont l'accès s'effectue grâce à PubMed. Les termes de recherche ont été traduits d'emblée en anglais car c'est la langue scientifique de référence.

La recherche *depression* retrouve 21 résultats dont le terme *depression* "depressive states usually of moderate intensity in contrast with major depression present in neurotic and psychotic disorders". Il représente donc un état dépressif, mais pas la pathologie dépressive. Le terme sélectionné est : *depressive disorder* "an affective disorder manifested by either a dysphoric mood or loss of interest or pleasure in usual activities. The mood disturbance is

prominent and relatively persistent” dont descend le terme *depressive disorder, major* (caractérisé par une intensité de symptômes définie par un nombre de critères précis), récemment complété par *major depressive disorder 1 et 2*.

La recherche *food* retrouve 91 résultats dont le terme *food*, “any substance taken in by the body that provide nourishment” qui se trouve dans deux arborisations :

- *food and beverages*, qui descend de *technology and food and beverages category*, et recouvre les différents types d'aliments et de boissons.

- *Diet, food, and Nutrition* descendant de *physiological phenomena* qui recouvre tous les types d'aliments et de boissons mais également *nutritional physiological phenomena*, les phénomènes physiologiques liés à la nutrition dont descendent les termes : *diet* « regular course of eating and drinking adopted by a person or animal » recouvrant tous les types de régimes différents, et *nutritional status* «state of the body in relation to the consumption and utilization of nutrients ».

Le terme *nutrition* n'existe pas en tant que tel comme terme MeSH, mais sa recherche retrouve 34 résultats, parmi lesquels nous avons retenu *nutrition therapy* « improving health status of an individual by adjusting the quantities, qualities, and methods of nutrient intake ».

Nous nous sommes également intéressés au terme *microbiota* qui désigne les populations de microorganismes vivant naturellement dans des milieux particuliers mais nous n'avons retenu qu'un seul de ses descendants : *gastrointestinal microbiome* « all of the microbial organisms that naturally exist within the gastrointestinal tract ».

Le langage de recherche utilise le vocabulaire booléen : AND (les deux termes concernés doivent être présents) et OR (au moins l'un des deux termes est présent). Ici, AND

a donc été utilisé pour associer les deux concepts étudiés : dépression et alimentation, alors que OR est utilisé dans chaque bras.

La phrase de recherche suivante "Depressive Disorder"[Mesh] AND ("Diet, Food, and Nutrition"[Mesh] OR "Nutrition Therapy"[Mesh] OR "Gastrointestinal Microbiome"[Mesh]) a ainsi été utilisée dans PubMed, puis adaptée aux autres moteurs de recherche TS=depressive disorder AND (food OR diet OR nutrition) pour Web of Science et (depressive disorder or depression) and (food or diet or nutrition) avec depress* dans le titre ou le résumé pour ScienceDirect. La recherche bibliographique a été réalisée entre janvier 2018 et janvier 2019. Cependant, la création d'alertes automatiques sur les phrases de recherche a permis de ne pas éliminer les articles publiés après janvier 2019. Environ 3000 articles ont été retrouvés. Seuls les articles en anglais ou en français ont été analysés. La lecture du titre ou du résumé, a permis d'éliminer environ 2500 articles ne correspondant pas à la thématique étudiée. Puis, après lecture complète, 440 articles ont été retenus. Certaines références ont été ajoutées manuellement suite à la lecture des articles.

III. Dépression

A. Définition

La dépression est un syndrome (ensemble de symptômes constituant une entité clinique mais non étiologique) pouvant s'intégrer à différents troubles dont certains sont des maladies. Le syndrome dépressif est caractérisé par une symptomatologie manifeste pouvant associer : une altération pathologique de l'humeur (tristesse, anhédonie, aboulie, anesthésie affective), des cognitions dépressives (idées de culpabilité, de dévalorisation, de mort et de suicide), des troubles des fonctions cognitives (troubles de la concentration, troubles

mnésiques), un ralentissement psychomoteur et des troubles des fonctions instinctuelles (troubles du sommeil de l'appétit et de la libido). Le terme dépression est communément utilisé pour désigner un épisode dépressif ou la maladie dépressive dans toutes ses formes évolutives. Le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5 (11)) et la Classification Internationale des Maladies (CIM 10 (12)) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) proposent l'utilisation de critères diagnostiques pour les troubles mentaux dont les troubles dépressifs. Ainsi, l'épisode dépressif caractérisé (EDC) est défini par la présence de cinq critères minimum, sur une durée d'au moins deux semaines, avec une intensité suffisante pour provoquer un changement par rapport à l'état antérieur et une détresse significative (13). Les formes les plus communes de troubles dépressifs sont représentés par le trouble dépressif caractérisé qui peut être isolé ou récurrent (au moins deux EDC séparés d'au moins deux mois consécutifs), et le trouble dépressif persistant (humeur dépressive presque tous les jours et toute la journée pendant au moins deux ans) ou chronique. Ils peuvent également être résistants (absence de réponse à deux antidépresseurs de classes différentes prescrits à bonnes doses et pendant une période minimale de six semaines dans le cadre d'une bonne observance thérapeutique). Cependant, il existe beaucoup d'autres formes cliniques de dépression, comme les dépressions atypiques, catatoniques, mélancoliques, du post-partum, saisonnières, dysthymiques (14). Les termes troubles dépressifs ou dépression seront ici utilisés pour désigner le trouble dépressif caractérisé dans ses différentes modalités évolutives. La dépression est également une manifestation du trouble bipolaire mais nous nous intéresserons ici uniquement au trouble unipolaire.

B. Epidémiologie

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 300 millions de personnes de tout âge souffrent de dépression (15). L'étude European Study of Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) publiée en 2014 retrouve une prévalence vie entière des épisodes

dépressifs caractérisés de 12,8% en Europe et de 21,4% en population française (6% au cours des douze derniers mois). La population féminine est 1,5 à 3 fois plus concernée que la population masculine pour cette pathologie (16). Plus récemment, une étude française estime que la prévalence de la dépression majeure sur les douze derniers mois est passée de 8% dans les années 2000 à 10% dans les années 2010 (17). L'âge de début est très variable, il se situe entre 20 et 50 ans, avec un âge moyen de 27 ans. La durée moyenne d'un épisode est comprise entre trois et quatre mois et 40% des sujets connaissent une récurrence dans l'année (14). La dépression est un trouble remarquable par son haut degré de comorbidités (troubles anxieux et troubles liés à l'usage de produits) et par la forte mortalité qui y est associée. Les études estiment un risque de décès multiplié par 1,5 à 2 chez les sujets dépressifs. Si le suicide représente la principale cause de mortalité, les autres causes sont indirectement liées aux pathologies comorbides (troubles liés à l'usage de produits, maladies cardiovasculaires et métaboliques) (14,18). La dépression touche aussi bien les pays développés que ceux en développement. L'OMS classe la dépression comme la 4^{ème} cause d'invalidité et l'une des cinq pathologies portant la plus importante charge mondiale de morbidité, avec une tendance à l'aggravation (1,19). D'un point de vue économique, les troubles dépressifs représentent une charge financière importante résultant des coûts de prise en charge mais également d'une perte de productivité des patients. Cependant, selon une étude publiée dans le *Lancet Psychiatry* en 2016, les coûts de prise en charge des troubles dépressifs seraient compensés par les bénéfices produits par les patients guéris, ainsi que par la diminution des coûts de prise en charge des comorbidités (20).

C. Etiopathogénie

Pendant plusieurs décennies, la dépression a été définie par la conception dichotomique endogène/exogène. La dépression exogène était expliquée par la réaction à différents éléments environnementaux difficiles, passés ou actuels. Et à l'inverse, la

dépression était qualifiée d'endogène lorsque l'on constatait l'absence de facteurs déclenchant environnementaux. On considérait alors que la dépression était causée par des facteurs biologiques. L'interaction gènes-environnement a contribué à relier ces deux concepts, puisque plusieurs études ont montré que certaines versions de gènes pouvaient influencer la vulnérabilité à la dépression réactionnelle à des évènements de vie, potentiellement modifiée par des évènements de vie stressants dans l'enfance (21).

Aujourd'hui, la dépression est considérée comme une pathologie multifactorielle complexe (« trouble bio-psycho-social ») associant vulnérabilité psychologique, biologique (génétique, neurobiologique, neuroendocrine) et environnementale (facteurs actuels ou intervenus au cours du développement) (14).

D. Psychopathologie

Plusieurs hypothèses psychopathologiques ont été proposées comme facteurs étiologiques possibles de la dépression. On retrouve principalement trois modèles. Selon le modèle psychanalytique, le sujet devient vulnérable à la dépression suite à l'accumulation d'évènements de vie négatifs qu'il n'a pas su « métaboliser ». Selon le modèle cognitif de Beck, apparu plus récemment, la dépression est causée par la conjonction d'une triade cognitive composée d'une vision négative de soi, du monde et de l'avenir associée à un traitement de l'information perturbé. Les informations perçues comme allant dans le sens de sa vision négative globale sont alors préférentiellement sélectionnées par le patient déprimé. Enfin, le modèle systémique propose une vision plus élargie de la pathologie en s'intéressant aux modalités de communication et d'interactions entre les membres du groupe auquel appartient le patient déprimé. Selon ce modèle, les symptômes présentés par le patient ont une fonction au sein du système dysfonctionnel dont il fait partie. Tous ces modèles semblent intéressants pour comprendre la naissance et l'évolution des troubles dépressifs, mais ne peuvent expliquer que partiellement cette pathologie complexe (14).

E. Physiopathologie

Depuis Galien qui évoquait un excès de « bile noire » pour expliquer la mélancolie, plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été proposées pour tenter d'expliquer les troubles dépressifs (22).

1. Hypothèse monoaminergique

L'hypothèse monoaminergique représente une des plus anciennes théories physiopathologiques expliquant la dépression, toutefois toujours d'actualité. Elle a été initialement permise par la découverte fortuite de l'effet antidépresseur du traitement antituberculeux iproniazide grâce à son effet positif sur la transmission sérotoninergique et noradrénergique (par inhibition de la monoamine-oxydase). A l'inverse, il a également été découvert que la reserpine, agent antihypertenseur agissant en épuisant les réserves de monoamines, avait un effet dépressogène chez certains patients (23). Cette hypothèse postule donc que la dépression est causée par un déficit cérébral de neurotransmetteurs monoaminergiques, en particulier la sérotonine et la noradrénaline.

La classe des monoamines (neurotransmetteurs ayant un groupe éthylamine associé à un noyau aromatique) est composée par les catécholamines (dopamine, noradrénaline, adrénaline) et les tryptamines (dont la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine). La synthèse des catécholamines débute par l'hydroxylation de la tyrosine alors transformée en dopa, puis décarboxylée en dopamine grâce à la vitamine B6 qui agit en tant que cofacteur. Celle-ci peut ensuite être hydroxylée en noradrénaline puis méthylée pour produire l'adrénaline grâce à la S-adénosylméthionine (SAME) comme cofacteur. Elles peuvent être dégradées par la catéchol-O-méthyl-transférase et/ou les mono-amine-oxydases. La sérotonine peut être synthétisée à partir du tryptophane uniquement par les cellules entérochromaphines (responsables de 80% de sa production), les ostéoclastes et les neurones sérotoninergiques.

On la retrouve dans le tractus digestif, les plaquettes, et le cerveau. Elle agit sur l'humeur, le rythme veille/sommeil, la motilité intestinale, la douleur et la coagulation (23).

Cette hypothèse est soutenue par l'efficacité des traitements antidépresseurs agissant sur les voies monoaminergiques comme les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les tricycliques ou imipraminiques (blocage de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine) et les inhibiteurs de recapture de la sérotonine/noradrénaline. On sait également que l'augmentation des taux de neurotransmetteurs cérébraux induite par les antidépresseurs provoquent des modifications de la transcription et de la traduction génétique, influençant les synthèses moléculaires (23). Les données récentes soutiennent donc l'hypothèse du rôle des monoamines dans le développement et la maintenance de la réponse aux traitements antidépresseurs. La dépression et la réponse à ces traitements ne peuvent cependant pas s'expliquer uniquement par ce phénomène de déficience (24).

2. Hypothèse neuroendocrine/inflammatoire

L'hypothèse inflammatoire représente la deuxième grande hypothèse physiopathologique de la dépression apparue dans la deuxième moitié du 20^{ème} siècle. Selon cette hypothèse, la dépression serait causée par un état inflammatoire chronique de bas grade, notamment du à des dysfonctionnements de l'axe hypothalamo-hypophysaire, causant des réponses inflammatoires inadaptées. A l'origine, il a été observé qu'une administration chronique de glucocorticoïdes chez les rongeurs induisait des symptômes dépressifs et que le taux de glucocorticoïdes sanguins chez les patients dépressifs était augmenté.

Par ailleurs, en réponse à une infection périphérique ou à tout stress physiologique, les cellules immunitaires innées produisent des cytokines pro-inflammatoires agissant en périphérie mais également au niveau cérébral. Elles vont induire le « comportement de maladie » (en anglais : « sickness behaviour ») caractérisé par une hyperalgésie, une

hyperthermie, un désintérêt pour les interactions sociales, une asthénie, une inhibition comportementale, une réduction des activités d'exploration et des fonctions sexuelles, une anorexie, une anhédonie, et des troubles de la concentration. D'un point de vue évolutionniste, ce comportement paraît avoir un rôle de préservation d'une contamination vis-à-vis d'agents infectieux et de survie en maintenant l'organisme au repos (25). Ces symptômes sont médiés par des cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines (IL-1, 2 et 6), l'Interferon-gamma (INF- γ) et le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α). Elles activent la cyclo-oxygénase-2 et augmentent les taux de prostaglandine E2. Leur action est freinée par les cytokines anti-inflammatoires (IL-4, 10, 11, 13 et Transforming Growth Factor-béata ou TGF- β) ou par les systèmes corticotrope et nerveux autonome périphérique sympathique ou parasympathique. La similitude symptomatologique entre le « comportement de maladie » et la dépression a suggéré que la dépression pouvait également être causée par une dérégulation de ces médiateurs pro-inflammatoires, dans un contexte de persistance d'une activation du système immunitaire périphérique (26).

Cette hypothèse a été soutenue par l'observation chez les patients souffrant de dépression d'une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires (27) et de la C-reactive protein (CRP) (28). Il existe aujourd'hui des arguments solides en faveur du rôle de l'inflammation dans la physiopathologie de la dépression via l'action des médiateurs inflammatoires au niveau du système nerveux central sur le métabolisme et l'expression des neurotransmetteurs, les fonctions neuroendocrines, la plasticité neuronale, la neurogénèse mais également sur l'équilibre du stress oxydatif (29–32). Les traitements antidépresseurs semblent d'ailleurs pouvoir diminuer les taux de marqueurs inflammatoires et de stress oxydatif (33) et il pourrait y avoir un lien entre sévérité de l'inflammation et résistance de la dépression aux traitements antidépresseurs (34). Cette hypothèse permet également

d'expliquer en partie les comorbidités métaboliques fréquentes associées à la dépression, comme l'insulinorésistance ou l'obésité abdominale (35).

Plusieurs facteurs pourraient ainsi être associés au maintien d'un état inflammatoire chronique associé lui-même à l'augmentation du risque de dépression comme les facteurs de stress psychosocial, la sédentarité, l'obésité, le tabagisme, les troubles du sommeil et une alimentation de mauvaise qualité (36). L'inflammation et la dépression semblent donc même pouvoir s'autoalimenter lorsqu'elles surviennent simultanément : l'inflammation via le « comportement de maladie » influence les habitudes de vie telles que l'alimentation, les consommations de toxiques, le sommeil et l'activité physique, pouvant être potentiellement protecteurs ou à l'inverse générateurs d'inflammation (37).

3. Autres hypothèses

On retrouve d'autres hypothèses intéressantes dans la physiopathologie de la dépression. On peut citer notamment l'hypothèse neurotrophique/neurodégénérative selon laquelle la dépression pourrait être causée par une diminution volumétrique de la matière grise et de la densité gliale dans l'hippocampe et le cortex préfrontal, induite notamment par une déficience en facteurs neurotrophiques (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF, principalement). Ces régions sont connues pour leur implication dans les aspects cognitifs de la dépression. Cette hypothèse est soutenue par de nombreuses études de neuro-imagerie ou post-mortem chez des patients dépressifs qui ont retrouvé ces anomalies anatomiques (23). Cependant, aucun lien de cause à effet n'a pu être établi entre ces modifications et les troubles dépressifs. L'expression du BDNF dans les régions limbiques peut toutefois être influencée par le stress et les traitements antidépresseurs, et on sait aujourd'hui que les signaux médiés par le BDNF sont impliqués dans les réponses neuroplastiques au stress influencées par des facteurs génétiques et environnementaux (23). Le BDNF permet une plasticité synaptique nécessaire à l'adaptation à l'environnement en cas d'événements de vie stressants. On

retrouve une diminution des taux de BDNF chez les patients dépressifs, qui se normalisent après l'introduction d'un traitement antidépresseur (25).

On peut également citer l'hypothèse épigénétique, selon laquelle la dépression serait influencée par des modifications à long terme de la fonction de certaines protéines par action épigénétique (modification covalente post-transcriptionnelle de l'ADN par action de l'environnement). L'épigénétique est le mécanisme par lequel l'environnement peut modifier la fonction des gènes en l'absence de modification de la séquence ADN. Elle pourrait augmenter les facteurs de vulnérabilité au stress, et ainsi à la dépression (23). Les mécanismes épigénétiques pourraient d'ailleurs être une des clés des mécanismes d'action de l'axe microbiote-cerveau-intestin (38).

4. Axe microbiote-intestin-cerveau

Plus récemment, le modèle de l'axe microbiote-intestin-cerveau est venu proposer un nouveau paradigme pour les pathologies neuropsychiatriques dont la dépression, qui permet de relier les hypothèses précédentes. Le microbiote a également été désigné comme le « chaînon manquant » du lien entre la dépression et plusieurs facteurs environnementaux dont l'alimentation.

Cet axe est défini comme un système physiologique intégrant des signaux endocrines, immunologiques, métaboliques et neuronaux afférents et efférents entre le microbiote, le système digestif et le système nerveux central.

Les voies utilisées sont encore loin d'être complètement élucidées, mais seraient de type hormonal et neuronal. Les produits bactériens mis en jeu peuvent être des molécules libérées par les cellules (produits de fermentation tels que les acides gras à chaînes courtes ou les dérivés d'acides aminés, ou neurotransmetteurs) ou des molécules constituant ces cellules (lipo-polysaccharides de l'enveloppe cellulaire, protéines constituant les flagelles). Ils

peuvent avoir accès au cerveau par la circulation sanguine via la barrière hémato-encéphalique, agir par le système immunitaire en déclenchant la libération de cytokines par les cellules immunitaires de la muqueuse intestinale, ou par le biais du système endocrinien en déclenchant la libération de neuropeptides à partir des cellules entéro-endocrines. Ils peuvent aussi agir en activant des terminaisons du système nerveux entérique et de la composante parasympathique du système nerveux autonome (notamment via le nerf vague) dont les neurones afférents projettent sur des aires intégratives cérébrales (39,40). Lors de l'ingestion d'un repas, le cerveau est ainsi informé du changement de statut nutritionnel par ces différentes voies (41).

L'un des éléments clés de l'axe microbiote-cerveau-intestin est donc le microbiote intestinal. Un microbiote est défini par l'ensemble des micro-organismes vivants dans un environnement spécifique. En 1907, Elie Metchnikoff (récompensé par un prix Nobel l'année suivante), suggérait que la dépendance des microbes intestinaux aux aliments permettait d'agir sur la flore intestinale pour remplacer les microbes « indésirables » producteurs de « toxines » par d'autres plus bénéfiques pour leur hôte. Il s'agit de la théorie de « l'auto-intoxication » (42). Les multiples travaux de John F. Cryan et Timothy G. Dinan entre autres ont permis des avancées importantes dans la compréhension de la physiologie du microbiote intestinal (43).

On sait aujourd'hui qu'il est composé d'environ 10^{14} bactéries, d'approximativement mille espèces différentes (majoritairement anaérobies), de virus, de levures et de champignons. Cela représente un poids d'environ 1 kg (soit l'équivalent du poids du cerveau humain moyen) (44). Il y a ainsi dix fois plus de cellules procaryotes que de cellules eucaryotes dans l'organisme humain. D'un point de vue génomique, le microbiote humain contient 150 fois plus de gènes uniques que le génome humain. Le microbiote se forme dès la naissance par le contact immédiat avec les flores microbiennes cutanée, fécale et vaginale de

la mère notamment, et varie profondément tout au long de la vie, notamment en fonction de facteurs environnementaux comme l'alimentation et le mode de vie. Il semble cependant atteindre une certaine stabilité entre 6 et 36 mois de vie. Il est majoritairement composé de deux *phyla* bactériens dominants, *Bacteroidetes* et *Firmicutes*, composés chacun d'une centaine d'espèces. D'autres *phyla* comme *Proteobacteria*, *Actinobacteria* (comprenant les genres *Bifidobacterium* entre autres), *Fusobacteria* et *Verucomicrobia* sont également présents mais en quantité plus faible. Chaque individu porte dans son microbiote dominant un assemblage d'espèces relativement stable dont le profil moléculaire représente une signature personnelle (40). Les genres bactériens ont des propriétés métaboliques différentes mais, contrairement à ce qui pouvait être pensé initialement, l'importance fonctionnelle des souches bactériennes ne serait pas proportionnelle à leur importance pondérale dans le microbiote. Le rôle du microbiote intestinal dans la régulation des fonctions vitales de son organisme hôte a été considérablement sous-estimé jusqu'à très récemment. Actuellement, de nombreuses recherches travaillent sur le séquençage du microbiote humain (45), et étudient l'impact des changements de composition du microbiote sur la santé de l'Homme. Les données de ce champ de recherche se développent de façon exponentielle (46).

Les fonctions du microbiote pour son hôte sont multiples. Localement, il contribue au maintien de la barrière intestinale et ainsi à la protection contre des agents pathogènes extérieurs par des effets directs et indirects. Les effets directs sont liés principalement à la compétition écologique entre le microbiote résident et les pathogènes pour les nutriments et les sites d'adhésion. Les effets indirects passent par l'activation des cellules de l'hôte. Les principaux mécanismes à l'œuvre sont alors la production de mucus et de peptides antimicrobiens, la sécrétion d'immunoglobulines A et le renforcement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales (40). Le microbiote a également un rôle fondamental dans le développement du système immunitaire. Il stimule l'immunité innée dans les premières

années de vie (contribuant ainsi à la maturation des systèmes lymphoïdes) et l'immunité acquise via la stimulation des réponses immunitaires locales et systémiques (47). Il possède enfin des capacités métaboliques essentielles, en contribuant à la digestion, à la synthèse et au métabolisme de nombreux nutriments, hormones et vitamines (48) et à la clairance des toxiques et des médicaments. Les fonctions métaboliques du microbiote génèrent une diversité de métabolites majoritairement absorbés au niveau de l'épithélium intestinal pouvant avoir des effets bénéfiques ou délétères pour la physiologie et la santé de l'homme. La fermentation des glucides génère majoritairement des métabolites potentiellement bénéfiques alors que la fermentation des protéines est associée à la production de composés potentiellement délétères. L'alimentation représente un facteur important susceptible de moduler l'activité métabolique du microbiote intestinal (40).

Le terme de dysbiose définit des situations dans lesquelles une altération de la composition du microbiote peut potentiellement avoir pour conséquence des effets négatifs sur l'hôte. On peut également considérer la dysbiose comme une rupture de la symbiose microbiote-hôte. Les conséquences potentielles ayant un impact sur le système nerveux central sont :

- Une modification de la perméabilité intestinale qui conduit à une augmentation de la libération de certaines endotoxines comme le lipopolysaccharide (LPS) dans la circulation sanguine. Le LPS qui est un composé inflammatoire contenu dans les parois des bactéries Gram- peut induire un effet inflammatoire chronique du système nerveux central en lien avec une amplification de la réponse immunitaire (49).
- Une modulation de l'inflammation locale et périphérique via la production d'acides gras à chaînes courtes par la fermentation bactérienne présente dans le colon et l'intestin grêle. Les *Bacteroides* produisent principalement de l'acetate et du propionate, tandis que les *Firmicutes* produisent du butyrate. Le butyrate a une action

anti-inflammatoire locale, sa diminution peut ainsi contribuer à l'inflammation locale et périphérique, et donc selon plusieurs travaux au déclenchement et à l'entretien de la dépression (50).

- Une diminution de l'absorption de nutriments bénéfiques ou essentiels (acides aminés, vitamines et acides gras polyinsaturés) et une augmentation de la synthèse de composés délétères (ammoniaque, phénols, indoles et sulphides) (50). Le fonctionnement du système nerveux central peut être influencé par tous ces éléments.
- Une modulation de l'activation/désactivation du système nerveux autonome en lien direct avec le noyau du tractus solitaire, envoyant à son tour des projections noradrénergiques des aires cérébrales impliquées dans la régulation de l'anxiété comme l'amygdale, le système cholinergique et le cortex (50).
- Une modulation de la synthèse de neurotransmetteurs : certaines espèces bactériennes sont capable de produire différents neurotransmetteurs tels que la sérotonine (*Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* et *Enterococcus*), l'acide gamma-aminobutyrique GABA (*Lactobacillus* et *Bifidobacterium*), les catécholamines (noradrénaline par *Escherichia*, *Bacillus* et *Saccharomyces*, dopamine par *Bacillus*), et l'acétylcholine (*Lactobacillus*) pouvant agir via leur action sur les cellules épithéliales intestinales (51). Tous ces neurotransmetteurs jouent un rôle majeur dans la dépression et dans le mécanisme d'action des agents antidépresseurs.

Les dysbioses intestinales sont associées à de nombreuses maladies chroniques comme les maladies inflammatoires de l'intestin, les cancers digestifs, les maladies métaboliques et hépatiques et les allergies (52). Elles pourraient contribuer à l'apparition de troubles psychiques chez les patients souffrant de pathologies intestinales (53). Les études comparatives entre souris axéniques (nées et élevées en conditions stériles, donc sans microbiote intestinal) et souris conventionnelles (nées et élevées en conditions non contrôlées

d'un point de vue microbiologique, donc possédant un microbiote intestinal complexe) ont apporté les preuves de la contribution du microbiote intestinal au fonctionnement cérébral. Cela nous conduit naturellement à penser que les dysbioses pourraient contribuer à la physiopathologie des maladies du système nerveux central. Cette hypothèse est soutenue par d'autres données expérimentales (plus rarement cliniques) dans le domaine des maladies psychiatriques telles que la dépression, et dans une moindre mesure dans les maladies neurodégénératives (40).

Les études chez la souris, et notamment la souris sans microbiote, ont initialement permis de montrer que le microbiote intestinal régule la réponse neuro-endocrinienne au stress et influence les comportements de type anxieux et dépressif chez le rongeur. La qualité de l'établissement du microbiote intestinal dans le jeune âge influence fortement le développement et la maturation de l'axe HPA et on observe qu'une modification du microbiote par différentes méthodes possibles (administration de certaines souches de bactéries comme *Lactobacillus* ou *Bifidobacteria*, utilisation d'antibiotiques, transplantation fécale) peut permettre une normalisation de fonctionnement de l'axe HPA et une amélioration des comportements anxieux et dépressifs (54). A l'inverse, la transplantation fécale de microbiotes issus de patients dépressifs chez ces souris peut induire des comportements de type anxieux et dépressifs (55). Le stress peut, en retour, induire des modifications de la composition du microbiote en parallèle d'altérations du fonctionnement de l'axe HPA et des marqueurs inflammatoires. En effet, les rats qui ont subi une séparation maternelle précoce, ou un stress environnemental à l'âge adulte montrent une altération significative de la composition de leur microbiote durable dans le temps, comparativement aux sujets témoins, en parallèle d'une augmentation des taux de marqueurs inflammatoires. Ces mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés (56). D'autre part, Asano et al. ont montré que le microbiote intestinal avait un rôle majeur dans la bio-transformation des catécholamines

intestinales dans leur forme active, et ces molécules pourraient ainsi venir moduler les fonctions cérébrales (57).

Chez l'Homme, on observe une augmentation de la translocation bactérienne chez les patients souffrant de dépression et l'administration de LPS (composé inflammatoire de la paroi des bactéries Gram-) chez des sujets sains provoque une augmentation des niveaux d'anxiété et de dépression en parallèle d'une augmentation du cortisol salivaire et des taux de cytokines proinflammatoires (50). Plusieurs études récentes montrent que les patients souffrant de dépression ont des modifications de leur microbiote avec notamment une réduction de la diversité par rapport à des sujets sains (58,59). On observe surtout une diminution des *Bifidobacteria*, des *Lactobacilles*(41) et des *Bacteroidetes* (60). Mais d'autres études retrouvent à l'inverse une diminution des *Bacteroidetes* (61) et il est donc encore impossible d'assigner à certaines dysbioses un rôle causal dans la physiopathologie de la dépression. Dans l'étude de Valles-Colomer publiée en 2019 dans Nature microbiology, un lien est établi entre la présence des bactéries productrices de butyrate (*Faecalibacterium* et *Coprococcus*) et une meilleure qualité de vie. Or la quantité de ces bactéries semble être diminuée chez les patients souffrant de dépression, même après ajustement sur les facteurs potentiellement confondants. De grandes études métagénomiques permettraient de faciliter la translation des données retrouvées chez l'animal à l'Homme, mais leur interprétation est rendue difficile par un déficit en bases de données de référence et en outils pour étudier le potentiel « neuroactif » microbien (60).

Enfin, selon certains auteurs le microbiote semblerait avoir joué un rôle fondamental dans le développement du cerveau humain, et la sophistication des interactions sociales (44). Des travaux suggèrent un rôle particulièrement important dans la régulation des fonctions sérotoninergiques, en influençant notamment le métabolisme du tryptophane. Son influence

serait majeur durant le développement du système sérotoninergique (au début de la vie), ainsi qu'à un âge plus avancé (62).

Le rôle du microbiote dans la maturation de l'axe neuro-endocrinien du stress et dans la régulation des émotions est donc aujourd'hui clairement établi. Selon certains chercheurs, il pourrait représenter un bio marqueur de l'axe cerveau-intestin, et être utilisé en psychiatrie pour prédire la réponse aux antidépresseurs ou aux autres interventions.

La leptine est une hormone régulant la satiété, l'homéostasie énergétique et le stockage de la masse grasse. Elle est ainsi impliquée dans l'obésité, pathologie caractérisée par une augmentation de la leptine circulante et une diminution de l'expression de ses récepteurs. On retrouve également des preuves significatives d'une association entre les dépressions atypiques avec augmentation de l'appétit et hypersomnie, et une augmentation des taux de leptine circulante. On observe conjointement une diminution d'une hormone orexigène, la ghréline. Or, les taux de leptine sont associés au microbiote intestinal. La sécrétion de leptine par les adipocytes est régulée par les acides gras à chaînes courtes, métabolites dérivés des bactéries du microbiote, indépendamment des apports alimentaires. Et selon certaines études, cette régulation serait différente en fonction de la composition du microbiote. Donc, la leptine serait une hormone en lien direct avec les troubles dépressifs, les troubles métaboliques et le microbiote intestinal, et pourrait représenter un moyen d'identification de sous-groupes de patients atteints de troubles dépressifs avec une caractéristique d'augmentation de l'appétit.

La ghréline, hormone produite par les cellules cholinergiques du système digestif, est principalement retrouvée dans l'estomac. Elle est impliquée dans l'homéostasie énergétique, les comportements alimentaires et de sommeil, mais également dans la cognition et l'humeur. Il existe aujourd'hui des arguments solides en faveur d'un rôle dans les troubles dépressifs,

via une action sur les voies sérotoninergiques (inhibition de la libération de sérotonine). Il est suggéré qu'elle aurait un rôle de maintien de mécanisme de survie en stimulant l'appétit dans les situations de stress aigu. Or, la production de ghréline est également régulée par les acides gras à chaînes courtes, produits par les bactéries intestinales. Elle pourrait donc représenter aussi un biomarqueur intéressant de l'axe microbiote-cerveau-intestin dans les troubles dépressifs. Identifier des sous-groupes de patients souffrant de troubles dépressifs permettrait de proposer des traitements potentiellement plus adaptés à chacun, et notamment agissant via l'axe microbiote-intestin-cerveau (63).

F. Prise en charge

Malgré la gravité potentielle des troubles dépressifs et en dépit des avancées dans le domaine, la dépression reste une pathologie sous-diagnostiquée et dont la prise en charge n'est pas toujours optimale. Chaque étape de la maladie nécessite un traitement approprié.

La phase aiguë de l'épisode (jusqu'à la rémission) requiert un traitement curatif ou d'« attaque » pendant 6 à 12 semaines dont les objectifs sont l'obtention d'une réponse thérapeutique puis l'évolution vers la rémission symptomatique (résolution complète des symptômes y compris les symptômes résiduels), le retour à l'état antérieur de fonctionnement et la normalisation des anomalies physiopathologiques à plus long terme (biologiques, structurelles et fonctionnelles cérébrales).

La phase de consolidation requiert le maintien du traitement aigu afin de poursuivre l'amélioration fonctionnelle pour conduire à la guérison. Le maintien du traitement pendant 6 à 12 mois permet ainsi de limiter le risque de rechute.

La phase de maintenance ou d'entretien requiert la prolongation du traitement de maintenance dans l'objectif de prévenir les récurrences chez un patient considéré comme guéri

de l'épisode mais qui présente un risque élevé de récurrence. La prolongation du traitement peut durer entre 6 et 24 mois, ou plus longtemps selon les cas (14).

Les traitements utilisés dans la dépression comportent les traitements médicamenteux (principalement les antidépresseurs), les psychothérapies (celles ayant démontré une efficacité significative sont les thérapies cognitives et comportementale/TCC, et les thérapies interpersonnelles/TIP) et les techniques de neurostimulation (électroconvulsivothérapie, stimulation transcrânienne magnétique ou par courant continu et stimulation cérébrale profonde) (14). Les dernières recommandations pour la prise en charge des troubles dépressifs sont celles de La Haute Autorité de Santé (HAS) en 2017, celles de la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) en 2016 (64–66), et celles de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) en 2013 et 2015 (67,68).

Malgré une prise en charge optimale, les troubles dépressifs peuvent être résistants aux schémas standards de traitement proposés et évoluer vers une chronicité. Des stratégies de combinaison d'antidépresseurs ou de potentialisation par des agents pharmacologiques divers doivent alors être utilisées (69). On observe néanmoins depuis plusieurs années une augmentation du taux de prise en charge des patients souffrant de dépression sans diminution parallèle de la prévalence des troubles dépressifs (70).

Il apparaît donc intéressant de pouvoir améliorer la prévention de ces troubles en amont de leur apparition (71). L'OMS, dans son plan d'action global 2013-2020 pour la lutte contre les maladies non transmissibles inclut les maladies mentales fréquentes telles que la dépression (72). Elle a également publié un plan d'action 2013-2020 pour la Santé Mentale. Parmi les stratégies de prévention de la dépression, les interventions sur les habitudes de vie comme l'alimentation, l'exercice physique et la relaxation apparaissent efficaces en

prévention primaire et secondaire (73–76). La psychoéducation, les psychothérapies, et les traitements pharmacologiques sont efficaces en prévention secondaire (77).

La dépression, malgré sa fréquence et son impact majeur sur la qualité de vie, semble donc être une pathologie dont la compréhension et la prise en charge restent à améliorer (70). L'alimentation pourrait à cet effet avoir un rôle important à jouer dans les prochaines années. Pour comprendre le lien potentiel entre l'alimentation et la dépression, il est nécessaire de s'intéresser auparavant à l'impact de l'alimentation sur d'autres pathologies et au lien avec le système nerveux central.

IV. Nutrition et pathologies

A. Evolution de l'alimentation

L'histoire de l'évolution de l'Homme nous aide à comprendre l'adaptation de son alimentation et des implications nutritionnelles.

Durant l'ère Paléolithique, des changements anatomiques et comportementaux associés à des changements de régime alimentaire sont survenus. Les Hommes étaient omnivores, toujours à la recherche de nouveaux aliments pour varier leur alimentation, mais craintifs des éléments toxiques qui pouvaient causer un empoisonnement et donc leur mort. Le mécanisme inné de "fatigabilité du palais", sensation de satiété à un stimulus sensoriel gustatif particulier, assurait des apports nutritionnels variés. La variété limitait ainsi l'impact des toxines potentiellement ingérées et permettait une alimentation équilibrée. Le développement de la cuisine représente un tournant majeur dans l'histoire nutritionnelle humaine, elle va changer le cours de son évolution en apportant davantage de sécurité et de diversité alimentaires. La cuisine est une construction bio-culturelle définissant les règles de l'assemblage des aliments

pour leur consommation (quels aliments sont consommables, sous quelle forme, et dans quelles associations). Le repas définit toutes les règles sociales associées à l'alimentation (quand est-ce que nous mangeons, avec qui, comment et où). La maîtrise du feu et donc de la cuisson des aliments a permis d'étendre le champ des aliments consommables par l'homme en créant une classe d'aliments "prédigérés". Un point essentiel de l'évolution de l'alimentation chez l'Homme a également été la naissance de l'agriculture qui a permis l'augmentation de la production alimentaire et ainsi une certaine stabilité dans les réserves de nourriture disponible. L'agriculture a considérablement évolué durant les dernières décennies, en intensifiant au maximum la production dans un objectif de rentabilité, et en diminuant ainsi drastiquement la variété des aliments disponibles pour l'Homme.

L'industrialisation récente a également profondément modifié les comportements alimentaires humains en amenant une abondance d'aliments ultra-transformés pauvres en éléments nutritionnels mais riches en sucres et en graisses (donc en calories), et en diminuant l'accès à des aliments riches en micro et macronutriments (78). Les habitudes alimentaires ont en effet beaucoup plus changé au cours des cinquante dernières années qu'au cours des siècles précédents (79). L'évolution de l'alimentation accompagne les transformations de notre société. Elle s'inscrit dans d'autres transformations d'ordre sociologiques, technologiques, économiques, culturelles et même politiques. Le mode de vie a également évolué avec une réduction majeure des dépenses en énergie dans la vie quotidienne (activité physique et thermorégulation) (80). Les apports nutritionnels conseillés (ANC) représentent un ensemble de valeurs de référence élaborées sur la base des connaissances sur les liens entre les nutriments et la santé. Ceux-ci sont traduits en recommandations afin de permettre de couvrir les besoins nutritionnels et donc de diminuer le risque de carence et de pathologies chroniques. Ils tiennent compte de l'évolution des modes de vie et du contexte alimentaire français et intègrent une certaine diversité interindividuelle (81). Aujourd'hui, de manière

générale, les ANC en protéines sont largement couverts par l'alimentation mais la proportion de lipides dans les apports en énergie est trop importante et déséquilibrée. Au contraire, les glucides devraient occuper une place plus importante dans les apports en énergie. Enfin, l'alimentation devrait être plus riche en fibres (82).

On observe donc aujourd'hui un paradoxe majeur dans l'alimentation en population générale caractérisé par une sur-alimentation (apports élevés en calories) contrastant avec une sous-nutrition en nutriments essentiels (vitamines, minéraux, acides gras essentiels), en parallèle d'une diminution des besoins énergétiques quotidiens.

B. Alimentation et maladies chroniques

Le rôle des apports alimentaires dans le déterminisme de maladies chroniques n'est aujourd'hui plus à démontrer et rend leur surveillance indispensable. L'alimentation de la femme enceinte pourrait même avoir une influence épigénétique sur le développement du fœtus dont le risque de développer des maladies chroniques (83). Les maladies non transmissibles, telles que les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies respiratoires chroniques et le diabète, sont les premières causes de mortalité dans le monde. Or, une grande partie de ces maladies pourraient être évitées par l'élimination des facteurs de risque que ces pathologies ont en commun - à savoir le tabagisme, une mauvaise alimentation, la sédentarité et l'usage nocif de l'alcool. En 2013, l'OMS a publié un plan d'action pour la prévention et la lutte contre les maladies non transmissibles 2013-2020 proposant neuf objectifs à atteindre à l'échelle mondiale d'ici 2025. L'amélioration de l'alimentation fait partie intégrante des actions prioritaires (84). Le département de l'Agriculture des Etats-Unis a publié en 2015 la dernière version du guide de recommandations nutritionnelles pour les citoyens américains, à destination des professionnels de santé dans l'objectif de lutter contre la malnutrition et de permettre de diminuer la prévalence de nombreuses maladies chroniques (85).

C. Alimentation et système nerveux central

Comme tous les autres organes, le cerveau fonctionne grâce aux substances apportées par l'alimentation (et parfois exclusivement par celles-ci comme les vitamines, minéraux, acides aminés essentiels et acides gras essentiels comme les acides gras omega 3). Il a pourtant été pendant longtemps nié que l'alimentation pouvait avoir une influence sur la structure et la fonction cérébrale. Récemment, plusieurs micronutriments ont été évalués et reconnus pour avoir une implication directe dans le fonctionnement cérébral.

1) Vitamines

Pour utiliser l'énergie apportée par les glucides, le système nerveux a besoin de vitamine B1, cette vitamine module donc les performances cognitives. On la retrouve notamment dans la levure de bière, les germes de blé et les graines de tournesol. La vitamine B9 ou acide folique, retrouvée notamment dans les asperges, les épinards, les lentilles, les oranges et certaines levures, protège le cerveau durant son développement et favorise la mémoire. Les vitamines B6 et B12, entre autres, sont directement impliquées dans la synthèse de certains neurotransmetteurs. La vitamine B6 est présente dans de nombreux aliments d'origine animale ou végétale. La vitamine B12 est retrouvée majoritairement dans le foie et les fruits de mer. L'alpha-tocophérol, une des formes de vitamine E, (retrouvée dans les huiles végétales, les noix, les légumes verts et quelques céréales) est activement utilisée par le cerveau pour assurer la protection des membranes nerveuses. Et même la vitamine K a été reconnue comme étant impliquée dans la biochimie neuronale (86). La vitamine D, en plus de son rôle majeur dans l'homéostasie du calcium et du phosphore, a également prouvé ses effets au niveau cérébral. Elle est impliquée dans la modulation de la différenciation et de la maturation des neurones dopaminergiques et dans le maintien de l'équilibre des taux de sérotonine cérébraux (87). Enfin, la vitamine C a un rôle majeur de modulation des neurotransmissions glutamatergiques, cholinergiques, dopaminergiques et GABA-ergiques,

ainsi que dans les processus de différenciation, maturation et de survie neuronales. Elle possède en outre des propriétés anti-oxydantes bénéfiques pour lutter contre des déséquilibres du stress oxydatif cérébral (88).

2) Oligo-éléments

Le fer est nécessaire à l'oxygénation et à la production d'énergie dans le parenchyme cérébral (via les cytochromes oxydases) et pour la synthèse des neurotransmetteurs et de la myéline. On le retrouve principalement dans les produits d'origine animale. Le magnésium, le zinc et l'iode ont également une fonction essentielle dans le bon fonctionnement cérébral (89). On trouve le magnésium entre autres dans les fruits de mer, le cacao, les céréales complètes et les fruits secs, le zinc en grande quantité dans les huitres, le crabe, et la viande de bœuf, et l'iode dans les poissons, les fruits de mer et les algues.

3) Antioxydants

Le cerveau est extrêmement vulnérable aux processus oxydatifs, du fait notamment de son activité métabolique intense. Plusieurs micronutriments ont montré leurs capacités anti oxydantes et ainsi leurs effets positifs sur la fonction neurale comme les vitamines A, C et E (retrouvées dans les fruits et les légumes), les phénols, la grande famille des polyphénols (retrouvés dans les fruits et légumes, les légumineuses, les céréales, les noix, le vin rouge, le thé vert, l'huile d'olive et certaines herbes et épices), l'acide alpha lipoïque (retrouvé dans les abats, et les légumes tels que les épinards, les brocolis ou les pommes de terre) et le curcuma (épice indienne) (90). Les vitamines B6, B9 et B12 ont également un pouvoir antioxydant. L'activité antioxydante de ces éléments nécessite des cofacteurs enzymatiques tels que le sélénium, le cuivre, le manganèse, le zinc et certains acides aminés (91).

4) Omega-3

L'intérêt des acides gras omega-3 a été initialement mis en lumière par un cardiologue grenoblois, Michel de Lorgeril, en proposant dans les années 1990 une théorie pour expliquer le « paradoxe français ». Ce paradoxe consistait en l'incroyable différence entre l'alimentation traditionnelle française plutôt riche en graisses, et la relative bonne santé cardiovasculaire des français en comparaison aux anglo-saxons et aux américains. Sa théorie suggérait le rôle cardioprotecteur des acides gras omega-3, en se basant sur les résultats de l'Etude clinique de Lyon (Lyon Diet Heart Study), la première étude clinique démontrant les effets bénéfiques du régime méditerranéen dans la prévention cardiovasculaire (92).

Concernant la santé neurologique, les acides gras omega-3 représentent la première preuve cohérente, multidisciplinaire et expérimentale de l'effet de l'alimentation sur la structure, la biochimie, la physiologie et donc le fonctionnement cérébral. Il s'agit d'acides gras polyinsaturés : acide alpha-linolénique (ALA) leur précurseur, acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahéxaénoïque (DHA), retrouvés principalement dans les poissons gras et certaines huiles végétales (colza, noix). Les acides gras omega-3 ont un rôle neuroprotecteur essentiel. Ils interviennent dans la neurogénèse (via le BDNF), dans la régulation des taux de neurotransmetteurs (par inhibition de la recapture) et le maintien de la structure et de la composition des membranes neurocellulaires. Les acides gras omega-3 ont également un effet anti-inflammatoire et anti-apoptotique. Le DHA est un des constituants majeurs de la structure des membranes cellulaires cérébrales. Il pourrait avoir eu un rôle majeur dans le développement du cerveau de l'Homme et son « encéphalisation » (augmentation du rapport volume cérébral/volume corporel) (90). Il est démontré qu'une déficience en ALA et en DHA altère le développement cérébral et perturbe la composition de nombreuses cellules cérébrales. Ces perturbations induisent des modifications physico-chimiques qui provoquent ensuite des altérations biochimiques et physiologiques. Ces modifications impliquent en

partie l'hippocampe (associée aux apprentissages et à la mémoire), une des structures dont la neurogénèse persiste à l'âge adulte et qui pourrait être influencée par les omega-3 (93).

Or, la consommation d'omega-3 a drastiquement diminué au cours du siècle dernier au profit des acides gras *trans* et saturés. Les acides gras omega-3 sont ainsi aujourd'hui utilisés dans la prévention des pathologies cardiaques ischémiques, mais aussi dans certaines démences de type Alzheimer ou vasculaires (94,95).

Des déficits nutritionnels, à tout âge, peuvent donc avoir un impact sur les fonctions cérébrales, potentiellement corrigibles par une alimentation de bonne qualité.

5) Régime méditerranéen

Aujourd'hui, l'épidémiologie nutritionnelle s'intéresse davantage à l'étude des régimes entiers plutôt qu'à des éléments nutritionnels individuellement. Cette approche plus globale permet de prendre en compte les interactions entre les différents aliments.

Les cohortes SUN (Seguimiento Universidad De Navarra) et PREDIMED (PREvencion con Dieta MEDiterranea) sont deux cohortes espagnoles de grande ampleur s'intéressant au lien entre alimentation et maladies chroniques. L'analyse des données retrouve des preuves importantes de l'association entre l'adhésion au régime méditerranéen et la réduction de l'incidence des maladies chroniques et de leur mortalité (92,96). En 1995, un score d'adhésion au régime méditerranéen (Mediterranean Dietary Score – MDS) a même été créé pour évaluer de manière plus objective le degré d'adhésion à ce régime. Ainsi, selon plusieurs études prospectives, il réduit significativement la mortalité globale et le risque de maladies cardiovasculaires (97,98), d'épilepsie (99), de cancers, de déclin cognitif (100), de maladies neurodégénératives (101–103), de diabète, d'obésité et d'asthme (104). Le régime méditerranéen est aujourd'hui un des seuls régimes recommandés pour la prévention des

maladies chroniques fréquentes telles que les pathologies métaboliques, cardiovasculaires, neurodégénératives et cancéreuses.

Historiquement, le régime méditerranéen était défini par le type d'alimentation des populations vivant dans les régions de culture d'oliviers autour du bassin méditerranéen (essentiellement la Grèce, l'Italie du Sud et l'Espagne) avant les années 1960. Aujourd'hui, la mondialisation a influencé les populations de ces zones géographiques dans leur mode de vie, y compris dans leur alimentation, et on retrouve une adhésion plus faible à ce régime qu'auparavant. Toutefois, dans un objectif de préservation, le régime méditerranéen est aujourd'hui reconnu par l'UNESCO (Organisation des Nations Unies pour l'Education, la Science et la Culture) comme patrimoine culturel immatériel (92).

Le régime méditerranéen est caractérisé par une consommation importante en fruits, légumes, céréales entières, noix, graines et légumineuses, une consommation modérée en viandes blanches, poissons et produits laitiers maigres, une consommation faible de viandes rouges, produits sucrés et produits transformés, et enfin une utilisation quasi-exclusive d'huile d'olive pour la cuisine. La consommation d'alcool est traditionnellement modérée au cours des repas et composée exclusivement de vin rouge (105). Les apports en graisses sont élevés, mais avec un rapport graisses monoinsaturées/saturées élevé du fait de l'utilisation de l'huile d'olive et des noix. Il a été démontré qu'il permet ainsi d'assurer des apports élevés en vitamines, acides gras polyinsaturés omega-3 et omega-6 et monoinsaturés, acides aminés et minéraux. Les apports de ces nutriments expliquent probablement les effets positifs du régime méditerranéen reconnus mondialement. La consommation de céréales entières et de fibres a également été associée significativement à une diminution du risque de développement de maladies chroniques (106). Le régime méditerranéen se rapproche des régimes qualifiés comme « sains », ou « prudents », mais à la différence de ces derniers, il encourage des apports en graisses élevés, mais de bonne qualité nutritionnelle.

L'alimentation a donc un rôle primordial dans la prévention des maladies chroniques, et notamment dans le maintien d'une bonne santé cérébrale. De ce fait, il apparaît cohérent de penser qu'elle pourrait être également un élément majeur à prendre en compte dans la prise en charge des pathologies psychiatriques telles que la dépression.

V. Nutrition et dépression

Déjà en 1910, certains médecins avaient l'intuition et l'expérience de l'existence d'un lien entre l'alimentation et la dépression. Ritter, dans son livre intitulé « The people's home medical book », destiné au grand public, impute la folie « acquise » (littéralement : *acquired insanity*), dans laquelle il classe la mélancolie, en premier lieu à une mauvaise alimentation. Il recommande ainsi pour la prévenir une nourriture « abondante, de la meilleure qualité » (107). De même, Phillips émet l'hypothèse d'un lien entre la mélancolie et une alimentation défectueuse pouvant retentir sur le transit. Il parle alors d'« auto-intoxication » de la mélancolie, qui dans la phase aiguë, pourrait induire une altération des processus métaboliques, et donc une diminution des apports nutritionnels nécessaires aux fonctions nerveuses. Le traitement proposé consiste alors en l'ingestion de cultures de bacilles d'acides lactiques associée à une amélioration des conditions d'alimentation. Cette thérapie s'inspire des bienfaits connus depuis la fin du 19^{ème} siècle des laits fermentés (*kéfir*) consommés dans les pays de l'est (108).

De nombreux chercheurs se sont ensuite intéressés à l'influence de l'alimentation sur la dépression pour son intérêt notamment dans la prévention et le traitement de la maladie. Suite à l'émergence de l'hypothèse monoaminergique de la dépression, il a été naturel de penser que l'alimentation pouvait potentiellement permettre de corriger les déficits en neurotransmetteurs à l'origine des troubles. L'apport alimentaire de précurseurs devait

permettre l'augmentation des taux de substrats produits à partir de ces éléments et donc leur efficacité. Ainsi, à l'image du traitement de la maladie de Parkinson par la levodopa (augmentation du taux de dopamine intracérébrale par la métabolisation de la levodopa une fois cette dernière ayant passé la barrière hémato-encéphalique), une alimentation enrichie en tyrosine et en tryptophane devait permettre l'augmentation de la synthèse de noradrénaline et de sérotonine respectivement (109). En effet, à l'inverse de la levodopa qui n'est pas un constituant de notre alimentation, on peut retrouver la tyrosine et le tryptophane dans de nombreux aliments. Chez le rat, la composition de l'alimentation affecte les taux cérébraux de tyrosine et de tryptophane, qui influencent à leur tour les taux de noradrénaline et de sérotonine (110). Mais les études chez l'Homme n'ont pas retrouvé d'effet antidépresseur significatif d'une supplémentation en tyrosine ou en tryptophane dans le traitement de la dépression (111). Les résultats sont en faveur d'un intérêt uniquement dans les cas de patients présentant des déficits potentiels en ces nutriments (112).

On sait aujourd'hui que la dépression est associée à une modification de l'alimentation. Quantitativement, le diagnostic de dépression peut être associé à une anorexie, ou une augmentation de l'appétit dans les dépressions atypiques. Mais qualitativement, la dépression est associée majoritairement à une altération de l'équilibre alimentaire avec une attirance plus importante pour les produits gras (notamment les acides gras saturés) et sucrés (notamment le chocolat) (113), et un désintérêt pour les produits « sains » comme les fruits et les légumes (114–116), ainsi qu'une perte du rythme habituel des repas quotidiens (117). Il est intéressant de remarquer qu'on peut observer une différence importante entre l'alimentation des hommes et des femmes souffrant de dépression, et également une influence du lieu de résidence. Dans un échantillon d'environ 150 patients polonais, les femmes vivant en milieu urbain ont tendance à diminuer leurs apports en énergie et en graisses par rapport aux femmes vivant en milieu rural, tandis que les hommes urbains consomment plus de

calories, de protéines et de graisses que les hommes ruraux (118). Ces modifications peuvent s'expliquer par l'influence des émotions négatives sur notre alimentation, et donc une tendance plus importante aux comportements alimentaires émotionnels (119), mais également par l'altération des capacités cognitives qui accompagne souvent les troubles dépressifs (120). La consommation de sucre permet une action positive rapide sur l'humeur, que l'on pourrait qualifier de « récompense » (121), expliquée par l'effet sur la concentration cérébrale de tryptophane et donc sur la synthèse de sérotonine. D'un point de vue psychologique, certains chercheurs ont émis l'hypothèse qu'une humeur positive induisait une capacité à une construction abstraite plus lointaine, et augmentait la visibilité des objectifs à long terme tels que la santé (entraînant ainsi une attirance pour les aliments « santé ») alors qu'une humeur altérée induisait au contraire une tendance à une construction abstraite plus proche, et augmentait la visibilité des objectifs immédiats et concrets comme l'amélioration de l'humeur (entraînant une attirance pour les aliments « plaisir ») (122). Une association a même été observée entre la sévérité de la dépression et la qualité de l'alimentation (123). Un épisode dépressif traité par antidépresseur est associé de manière moins significative à une altération de la qualité nutritionnelle (114).

Cependant, le lien de temporalité et donc de causalité est difficile à appréhender. Il semble toutefois évident aujourd'hui que la relation entre alimentation et dépression soit bidirectionnelle. Une étude clinique a étudié ce lien de temporalité : elle retrouve une dégradation de l'humeur deux jours après une altération de la qualité de l'alimentation (hyperconsommation de calories, graisses saturées et sel), ce qui suggère une influence de l'alimentation sur l'humeur (124). Une autre étude publiée dans le *British Journal of Psychiatry* a identifié un lien entre les variations de prévalence de la dépression et les pratiques nutritionnelles. Elle retrouve une forte association entre une augmentation de la prévalence de la dépression et la consommation de sucres raffinés et de produits laitiers, et à

l'inverse entre une diminution de la prévalence et la consommation de produits de la mer et des légumes-racines (125).

L'importance de la recherche sur le possible rôle de l'alimentation dans la prévention et le traitement des troubles dépressifs est encouragée par le fait que l'alimentation est un facteur potentiellement modifiable. De très nombreuses études, de différents types, ont été réalisées depuis le début des années 2000 surtout (126–128). Cependant, elles font face à de nombreuses limites méthodologiques : difficulté de déduction de causalité, de méthodes d'évaluation de l'alimentation ou des symptômes dépressifs, traitement des potentiels cofacteurs et des autres variables diététiques (129,130). Les données disponibles actuellement concernant l'impact de l'alimentation sur les différents aspects de la dépression sont synthétisées dans la prochaine partie.

A. Nutriments

Différents nutriments ont été étudiés dans la prévention et la prise en charge des troubles dépressifs tels que les vitamines A, B, C, D, E, le zinc, le magnésium, le sélénium, le fer, le calcium, le potassium, le phosphore, le chrome, le tryptophane, la SAME et les acides gras omega-3. Les études se sont intéressées à l'effet des carences en certains nutriments, ainsi qu'à l'efficacité des suppléments potentiels (131). Une analyse de l'étude de cohorte SUN Project retrouve une augmentation du risque de dépression dans les cas d'apports inadéquats de quatre nutriments et plus (132).

Nous n'aborderons ici que les nutriments ayant été étudiés dans un nombre important d'études.

1) Vitamines

Les vitamines B sont essentielles pour les fonctions nerveuses. La vitamine B9 (ou folate), et la vitamine B12 sont essentielles à la production de l'homocystéine, un précurseur de la méthionine et de la S-adenosyl-méthionine (SAME), entre autres nécessaires au cerveau

pour la synthèse de la noradrénaline, la sérotonine et de la dopamine. Des carences en vitamines B9 et B12 (et dans une moindre mesure vitamine B6) ont été significativement retrouvées plus fréquemment chez les patients souffrant de dépression (133–138) et semblent associées à une plus haute incidence de dépression (139–144) ainsi qu'à un risque de dépression plus sévère (145). Un taux bas de vitamine B9 sériques chez les patients dépressifs réduit également la réponse aux antidépresseurs, augmentant ainsi le risque de rechute, alors qu'un taux adéquat de vitamine B9, ou une supplémentation, protège contre ces risques (146–148) et réduit les symptômes dépressifs résiduels (133,136,149). On retrouve une association entre des apports alimentaires élevés en vitamine B6 et B12 et une diminution du risque d'apparition de symptômes dépressifs dans une étude de cohorte américaine (150). Le taux d'homocystéine plasmatique est un marqueur du déficit en vitamines B9 et B12, et on retrouve souvent une hyperhomocystéinémie chez les patients souffrant de dépression. Certaines études retrouvent une association entre hyperhomocystéinémie et risque accru de dépression (151–155), et émettent l'hypothèse de l'intérêt de l'utilisation des taux d'homocystéine plasmatique pour déterminer les patients nécessitant une supplémentation en vitamines B. Les patients dépressifs carencés en folates ont plus de chance d'atteindre la guérison avec une supplémentation en folates (156). La supplémentation en certaines vitamines B semble donc intéressante dans le traitement de la dépression chez les patients présentant des déficits, et les études tendent à montrer que ce traitement est bien accepté et toléré (157). Les folates sont aujourd'hui recommandés en 3^{ème} ligne en association aux traitements antidépresseurs (10). Dans la dépression résistante, on retrouve encore plus fréquemment des anomalies métaboliques telles que des déficits en vitamines B9. Une supplémentation en vitamine B9 permet dans ce cas également une amélioration des symptômes dépressifs (158).

La carence en vitamine D est associée à plusieurs pathologies psychiatriques telles que la dépression, la schizophrénie, les troubles du spectre autistique ou le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (159,160). Ces résultats ont été longtemps remis en cause, accusés de simplement refléter l'altération du comportement induit par ces pathologies (diminution des activités extérieures, et donc de la synthèse de vitamine D) (161), mais les études ultérieures ont permis de démentir cette causalité inverse en ajustant les résultats avec les facteurs potentiellement confondants. On sait aujourd'hui que le métabolite actif $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ module la différenciation et la maturation des neurones dopaminergiques et peut affecter la concentration cérébrale de sérotonine (160). On retrouve la vitamine D dans certains aliments d'origine animale (surtout le poisson), mais on peut également la synthétiser grâce à l'exposition aux rayons ultraviolets solaires. Le régime méditerranéen apporte des apports élevés en vitamine D. On observe une association bidirectionnelle entre la carence en vitamine D et la dépression (la carence augmente le risque de développement de symptômes dépressifs et la dépression augmente le risque de carence) (159,160,162,163) confirmée par une méta-analyse de 2013 (164). Une étude clinique publiée en 2017 retrouve une efficacité significative de la supplémentation en vitamine D pendant 9 semaines (dose de 50000UI/semaine) sur les scores de dépression chez les adolescentes (165) et plusieurs études de cohorte retrouvent une association inverse entre les apports en vitamine D (alimentaires ou en suppléments) ou la concentration sérique de 25(OH) vitamine D et les symptômes dépressifs (166,167). Une méta-analyse publiée en 2016 vient également confirmer ces résultats, en retrouvant une efficacité significative de la supplémentation en vitamine D dans la prise en charge des patients souffrant de dépression traités par des antidépresseurs (168,169). Mais on retrouve également des résultats plus contrastés (170,171), dont une méta-analyse ne retrouvant pas d'effet de la supplémentation en vitamine D dans le traitement de la dépression (172,173). Une étude clinique randomisée contrôlée est en cours pour évaluer

l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D chez des enfants et adolescents carencés en vitamine D et souffrant de dépression (87).

Certaines études animales montrent des résultats en faveur d'un effet antidépresseur de la vitamine C notamment via la modulation des systèmes monoaminergiques et GABAergiques et son effet antioxydant. En outre, la carence en vitamine C apparaît être fréquente chez les patients souffrant de troubles dépressifs. Les études chez l'homme retrouvent une association entre la carence en vitamine C et l'augmentation des symptômes dépressifs à la suite de pathologies aiguës chez les personnes âgées ainsi qu'une association entre la supplémentation en vitamine A, C et E pendant 6 mois et une réduction des scores de dépression (174). Une étude randomisée contrôlée publiée en 2013 retrouve une efficacité significative d'une supplémentation en vitamine C (1g/jour pendant 6 mois) en association à la fluoxétine (antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine) dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'enfant (175).

Il pourrait être d'autant plus important de tenir compte des effets potentiellement bénéfiques des vitamines dans la prise en charge des enfants souffrant de troubles dépressifs, notamment du fait du processus de maturation cérébrale très actif à cette période de la vie.

2) Minéraux

Concernant les minéraux, plusieurs études retrouvent une association entre des apports diminués en certains minéraux (tels que le zinc, le fer, le cuivre, le sélénium, le magnésium, calcium, phosphore, potassium) et la dépression (176–180). On retrouve une association inverse entre les apports en zinc et le risque de dépression (181). De plus, une carence en zinc peut induire des symptômes dépressifs, tandis qu'une supplémentation en zinc permet l'amélioration de l'humeur, surtout en association avec un antidépresseur (182,183). Il y a plusieurs hypothèses expliquant l'association entre une carence en zinc et la dépression. Le

zinc est un élément essentiel impliqué dans de nombreux processus physiologiques de régulation des émotions : modulation des cytokines, neurogénèse hippocampique via le BDNF, modulation de l'activité du glutamate et du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), régulation hormonale et de l'axe HPA (184).

Plusieurs études de cohorte retrouvent une association inverse entre les apports alimentaires en magnésium et les symptômes dépressifs (185,186). Dans une étude randomisée contrôlée, la supplémentation en magnésium chez les patients dépressifs carencés est plus efficace qu'un placebo (187).

Enfin, dans une étude de cohorte japonaise publiée en 2018, les résultats montrent une association entre carence en fer et dépression (188).

3) Acides gras omega-3

Depuis de nombreuses années, les études retrouvent des différences dans la composition du cholestérol entre les patients dépressifs et non dépressifs (189), et suggèrent donc que le métabolisme lipidique pourrait avoir un rôle important dans la dépression (190). Il semble que les patients dépressifs présentent des taux d'EPA et DHA plus faibles que les patients sains (191). Chez la souris, un déficit alimentaire en acides gras omega-3 induit un état de stress chronique reflété par une altération de la régulation du système glucocorticoïde et une hyperactivité de l'axe HPA. Cette hyperactivité induit à son tour une atrophie neuronale des cortex dorsolatéraux, dorsomédiaux et préfrontaux, et ainsi une altération dans la régulation des émotions. La supplémentation en omega-3 permet la prévention de ces phénomènes (192). Chez l'Homme, un déficit en omega-3 semble être un facteur contributeur des pathologies mentales (193). Les acides gras insaturés ou *trans* semblent être associés à une augmentation du risque de dépression, tandis que les acides gras monoinsaturés (composant majoritaire de l'huile d'olive) et polyinsaturés (omega-3 et omega-6 notamment)

semblent avoir un rôle protecteur contre le risque de dépression (191,194–198) et la sévérité de la dépression (199,200) et ceci malgré quelques résultats contradictoires (201–204). L'association d'EPA à un traitement par fluoxétine est significativement plus efficace qu'un traitement par fluoxétine seule dans le traitement de la dépression dans un essai randomisé contrôlé, et il est même retrouvé une équivalence d'efficacité entre EPA et fluoxétine (205). D'autres études cliniques retrouvent un intérêt significatif de l'ajout d'EPA au traitement antidépresseur de maintenance dans le traitement de la dépression récurrente, par rapport au placebo (206,207). On ne retrouve pas cette efficacité avec le DHA (208). La supplémentation en omega-3, avec des produits contenant plus de 60% d'EPA est aujourd'hui recommandée par la CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments), en 2nde ligne en monothérapie pour les EDM légers à modérés et en association à un traitement antidépresseur pour les EDM modérés à sévères (10). Cependant, les données sont encore insuffisantes pour étendre ces recommandations à la dépression résistante (69). En pratique, il semble que la consommation de graines, riches en omega-3, puisse avoir un rôle protecteur dans la dépression, et plus particulièrement la consommation de noix (209) de même que la consommation régulière de poissons (210–213). L'étude PREDIMED-plus émet l'hypothèse d'un effet en forme de courbe en U, retrouvant un effet protecteur de la consommation modérée de poissons, et des apports modérés en omega-3 (mais non retrouvé pour des apports bas ou élevés) (214).

4) Tryptophane

Le tryptophane, acide aminé précurseur du métabolisme de la sérotonine, ne peut pas être synthétisé de novo et doit être apporté par l'alimentation. Des apports élevés en tryptophane alimentaire, précurseur de la sérotonine, semblent être associés à une moindre prévalence de symptômes dépressifs (215). Les sources alimentaires de tryptophane sont entre autres les protéines animales (viande, œufs, poisson) et végétales (légumineuses, soja,

produits laitiers), les graines (amandes, noix de cajou), le chocolat et les bananes. Les aliments riches en sérotonine sont les bananes, les noix et les tomates, mais la sérotonine est inutilisable sous cette forme (216). La supplémentation en tryptophane montre des résultats contradictoires en terme d'efficacité dans le traitement des troubles dépressifs (217,218). Il n'y a actuellement pas suffisamment de preuves pour le recommander dans le traitement des EDM (10). On peut trouver en France des compléments alimentaires à base de L-5-hydroxytryptophane (5-HTP) commercialisés sous différentes formes. Cependant, en l'absence de preuves, les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority) et la Commission européenne ont interdit en 2012 l'utilisation d'allégations de santé relatives à un effet sur l'humeur concernant cette substance. Ils déconseillent son utilisation devant un risque non négligeable d'effets indésirables et conseillent à la place la consommation d'aliments riches en tryptophane (219).

5) S-adenosyl-méthionine

La S-adenosyl-méthionine (SAME) est obtenue grâce à son précurseur, la méthionine, acide aminé essentiel dans l'alimentation chez l'homme. Elle est également commercialisée comme un complément alimentaire en France, mais les autorités de santé européennes ont également interdit, la concernant, toute allégation de santé relative à un effet sur l'humeur. On la retrouve en grande quantité dans les sources de protéines animales (viandes, poissons, œufs, produits laitiers) et végétales (noix du Brésil, graines de sésame, soja). La SAME est obtenue par la conversion de l'acide folique grâce au L-méthylfolate. Elle apparaît avoir un effet antidépresseur intéressant (220–222), du fait de son rôle dans la méthylation des neurotransmetteurs. L'association de SAME à un traitement par escitalopram augmente l'effet antidépresseur (223) et est plus efficace que le placebo pour traiter les patients dépressifs non répondeurs à un traitement par IRS (148). Les effets de l'apport en SAME sont dépendants de l'acide folique, et une carence en acide folique peut provoquer une carence

cérébrale en SAME. La CANMAT la recommande en 2nde ligne en association à un traitement antidépresseur pour traiter les EDM légers à modérés.

Selon une étude publiée dans le JAMA, il existe donc un intérêt significatif de traiter certaines carences avec des suppléments dans le traitement de la dépression, notamment avec la SAME, le méthylfolate, les oméga-3 (EPA) et la vitamine D. Les résultats sont plus contrastés pour le zinc, l'acide folique, la vitamine C et le tryptophane (168).

Mais selon d'autres auteurs, il n'y aurait pas de preuves évidentes qu'il soit plus intéressant de compléter en un facteur nutritionnel plutôt que de promouvoir une bonne alimentation (224). Une étude contrôlée en double aveugle récente publiée en 2019 a même échoué à démontrer la supériorité d'une supplémentation en différents nutriments pendant huit semaines associée à un traitement antidépresseur dans la prise en charge de la dépression par rapport à un placebo. La supplémentation consistait en une prise quotidienne de SAME (800mg), acide folique (500µg), vitamine B12 (200µg), oméga-3 (1g d'EPA et 656mg de DHA), zinc (30mg), vitamine B6 (100mg), vitamine C (60mg), magnésium (40mg) et vitamine E (40UI). Le placebo était conditionné à l'identique de la supplémentation, mais contenait 13mg d'huile de poisson pour donner un « arrière-goût » de poisson. On retrouve des biais qui pourraient potentiellement expliquer les résultats comme une différence significative de sévérité des troubles dépressifs dans les deux groupes au début de l'étude (sévérité plus importante dans le groupe placebo) qui a pu amplifier la réponse dans le groupe placebo, et une durée courte de la supplémentation. On peut également se poser la question d'un certain effet thérapeutique de l'huile de poisson contenu dans le placebo. Les auteurs émettent l'hypothèse que la mise en place rapide d'une supplémentation aussi importante en plusieurs nutriments sans adaptation inter-individuelle pourrait avoir des effets iatrogènes, en plus d'être inefficace. Ils insistent néanmoins sur l'effet modeste obtenu de diminution des

symptômes dépressifs dans le groupe supplémentation, mais s'étonnent de l'effet plus important dans le groupe placebo. (225).

B. Microbiote

Nous avons vu précédemment que le microbiote pouvait agir sur le système nerveux central par différentes voies. Un certain consensus commence à apparaître autour du rôle du microbiote dans la régulation de l'humeur et des cognitions. Certains troubles neuropsychiatriques dont la dépression pourraient ainsi être impactés par des traitements ciblant le microbiote. Plusieurs études ont déjà apporté des résultats intéressants concernant des traitements par antibiotiques ou par la transplantation fécale (226). Il a été démontré chez le rat qu'un traitement antibiotique permettant de diminuer la concentration intra-digestive de LPS atténuait la réponse au stress de l'axe HPA (227) et certaines études ont montré une efficacité significative d'un traitement par minocycline (tétracycline de seconde-génération) dans le traitement de la dépression (228). Les hypothèses émises étaient son action sur les bactéries gram-négatives et gram-positives et son action centrale de neuroprotection. La transplantation fécale consiste à transférer un échantillon de selles d'un patient donneur sain à un patient souffrant de diverses pathologies. Les premières utilisations remontent aux années 1950 dans le traitement de la colite pseudo-membraneuse, puis dans d'autres pathologies gastro-intestinales. Son efficacité dans le traitement de l'infection récurrente à *Clostridium difficile* n'est aujourd'hui plus à démontrer. Des résultats montrent une amélioration des fonctions sexuelles chez les patients souffrant de maladies de Crohn traités par transplantation fécale (47). Mais il existe également différents aliments pouvant agir sur le microbiote, que l'on peut classer en prébiotiques ou probiotiques. Et on sait qu'une modification globale de l'alimentation peut aussi influencer la composition et les fonctions du microbiote. Nous allons aborder ces différents aspects dans la prochaine partie.

1) Prébiotiques

Les prébiotiques sont des aliments non digestibles par l'Homme qui ont un effet positif sur le microbiote en stimulant la croissance et/ou l'activité de certaines espèces présentes dans le tube digestif telles que les *Bifidobacterium* et les *Lactobacilli*. Les prébiotiques les plus courants sont les glucides complexes tels que les inulines et les fructo-, galacto-, et xylo-oligosaccharides. On retrouve les inulines principalement dans la racine de chicorée, l'artichaut et le topinambour, les fructo-oligosaccharides dans les asperges, artichauts, bananes, ail, oignons, et les galacto-oligosaccharides sont présents dans le lait humain notamment, mais également dans les graines et les légumes secs. Ces prébiotiques sont fermentés dans le colon par le microbiote en acides gras à chaînes courtes (short chain fatty acids – SCFA) qui ont démontré leur effet anti-inflammatoire local et périphérique en diminuant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (229). Les acides gras à chaînes courtes permettent également de moduler de nombreux processus physiologiques métaboliques ou immunitaires. Il a été démontré qu'une fraction de ces acides gras pouvaient traverser la barrière hémato-encéphalique et atteindre le système nerveux central, mais leur effet sur les pathologies psychiatriques telles que la dépression n'est pas encore clair (230). Une méta-analyse publiée en 2019 ne retrouve pas d'argument pour une efficacité significative de l'utilisation des prébiotiques dans les troubles dépressifs (231).

2) Probiotiques

Le terme de *probiotiques* a été introduit la première fois en 1965 par Lilly et Stillwell, pour désigner des organismes vivants (préférentiellement d'origine humaine) qui pouvaient produire un effet bénéfique sur la santé s'ils étaient absorbés en quantité et en durée suffisantes. On retrouve les probiotiques dans certains aliments comme les yaourts, les laits fermentés ou dans des compléments nutritionnels. La plupart des probiotiques utilisés dans le commerce sont des bactéries lactiques incluant les *lactobacilli* et les *bifidobacteriae*.

L'administration d'une seule espèce de probiotiques peut favoriser la croissance de plusieurs souches bactériennes, et ainsi impacter la composition du microbiote. Le mécanisme d'action des probiotiques se décompose en trois actions : modulation de la composition du microbiote, maintenance de l'intégrité de la barrière intestinale et prévention de la translocation bactérienne/modulation de la réponse immunitaire locale. La prise de probiotiques ne semble pas présenter de risque important d'effets indésirables à court et moyen terme sauf chez les personnes présentant une immunodéficience. Beaucoup d'études suggèrent un effet thérapeutique intéressant des probiotiques dans plusieurs pathologies telles que les allergies, les diarrhées, les infections vaginales bactériennes et les pathologies inflammatoires de l'intestin (232). Plus récemment, les chercheurs se sont intéressés aux effets potentiels des probiotiques dans les troubles de l'humeur.

Chez la souris, l'administration de probiotiques tels que *Bifidobacterium infantis* pendant quinze jours induit une diminution des réponses immunes pro-inflammatoires et une augmentation du taux de tryptophane (233). Tandis qu'une administration de *Bifidobacterium longum* permet une amélioration des symptômes anxieux induits par une inflammation de l'intestin. L'ingestion de *Lactobacilli* module l'expression du GABA dans le système nerveux central et produit un effet anxiolytique et antidépresseur en réponse à un stress. Ces effets sont annulés en cas de vagotomie, ce qui vient confirmer l'importance de la transmission neuronale entre le cerveau et l'intestin (234).

Chez l'Homme, quelques études cliniques ont montré que les traitements par probiotiques pouvaient induire des modifications dans la réponse émotionnelle aux événements (235) comme réduire significativement l'anxiété ou améliorer la réaction cognitive à l'humeur triste chez le sujet sain ou chez des patients atteints de fatigue chronique (59,236). Les études dans le contexte de dépression montrent également des résultats intéressants comme une diminution de l'incidence de la dépression (237,238), confirmés dans

deux méta-analyse en 2016 (239) et en 2019 (231). Dinan a proposé le terme de « psychobiotiques » pour désigner les probiotiques pouvant avoir un effet bénéfique dans la prise en charge des pathologies psychiatriques (240). Certains chercheurs proposent de les utiliser en traitements adjuvants des antidépresseurs (241). Dans la cohorte SUN, une association significative est observée entre la consommation de yaourts entiers (riches en probiotiques) et un risque diminué de dépression chez la femme (242). Ce résultat est retrouvé dans une autre étude transversale, avec une association entre consommation élevée de yaourts (plus de deux par jours) et une diminution de l'incidence de la dépression (243). De même, la consommation de lait fermenté permet d'augmenter les taux intestinaux de *Bifidobacterium* et *Lactobacilli* chez les patients dépressifs (244), ce qui pourrait laisser imaginer une action positive sur l'humeur.

3) Impact de l'alimentation sur le microbiote

Il est aujourd'hui scientifiquement admis que l'alimentation peut influencer la composition du microbiote intestinal (43). On observe même des changements rapides (en 24 heures) lors de changements brutaux de régime alimentaire (245).

L'observance d'un régime « occidental », riche en graisses, en protéines animales et en sucre induit une réduction de la diversité microbienne, une diminution des *Bifidobacteria* (producteurs de butyrate) et des *Firmicutes*, une augmentation des *Bacteroides*, et une augmentation des taux plasmatiques d'endotoxines LPS (246). L'augmentation du transfert de LPS vers la circulation systémique est due à l'augmentation de la perméabilité intestinale et à l'absorption par les entérocytes de ces LPS durant la sécrétion des chylomicrons (247). Cela induit une augmentation des réponses inflammatoires. Alors qu'une supplémentation de ce régime en fibres fermentées ou autres prébiotiques permet de restaurer le taux de *Bifidobacteria* et de réduire le niveau d'inflammation. Des carences en certains micronutriments (vitamines, polyphénols, acides gras omega-3, magnésium et zinc

notamment) peuvent également altérer la composition du microbiote et réduire sa diversité (51).

L'observance d'un régime de type méditerranéen, de part sa richesse en fibres non digestibles, permet une augmentation de la production d'acides gras à chaînes courtes (41) et donc une diminution de l'inflammation locale et systémique. Les régimes « prudent » et « anti-inflammatoire » (avec un index inflammatoire diététique bas, Dietary Inflammatory Index ou DII) qui s'en rapprochent, permettent une diminution significative des taux plasmatiques de LPS. La consommation d'antioxydants alimentaires (cacao, café, thé vert, myrtille, curcuma) ou de miel est associée à la croissance des *Lactobacilli* et *Bifidobacteria* (248).

Le type d'alimentation impacte ainsi le type d'espèces majoritaires du microbiote et donc les fonctions qui en découlent. Ainsi, l'alimentation influencerait le microbiote et donc indirectement potentiellement les troubles dépressifs. Une alimentation saine induit des modifications du microbiote en faveur d'une bonne santé mentale, alors qu'à l'inverse une alimentation dont la qualité est altérée peut induire des modifications du microbiote pouvant à son tour influencer négativement la santé mentale. Une étude clinique transversale publiée en 2019 dans *Nutritional Neuroscience* s'est intéressée au lien entre l'alimentation et l'humeur via la composition du microbiote intestinal chez des patients ne présentant pas de troubles dépressifs. Certaines relations ont pu être observées entre la présence de certaines espèces bactériennes et les scores aux échelles d'anxiété et d'humeur : relation inverse entre niveau d'anxiété et taux de *Bifidobacterium* chez la femme, et relation inverse entre niveau de « dépression » et taux de *Lactobacillus* chez l'homme. La consommation de fruits et de produits laitiers est associée inversement aux scores de dépression et d'anxiété. La nature transversale de l'étude ne permet néanmoins pas d'établir de lien de cause à effet (249).

C. Habitudes alimentaires

De nombreuses études ont évalué le lien entre la consommation de certains aliments particuliers et le risque de survenue de troubles dépressifs.

Le café et le thé sont des boissons extrêmement consommées dans le monde entier. Les études de cohorte ayant étudié le lien entre la consommation de ces boissons et la dépression présentent des résultats similaires retrouvant une association inverse entre la consommation de café ou de thé vert et le risque de présenter des symptômes dépressifs (250–255). On retrouve également cet effet chez la souris (256). Cette association pourrait s'expliquer par la haute teneur en composés antioxydants contenus dans ces boissons (257).

De même, les aliments fermentés apparaissent avoir un profil nutritionnel intéressant dans les troubles dépressifs de part leurs effets de protection contre la neurotoxicité grâce à un effet anti-inflammatoire et antioxydant (258). Ils ont une influence positive sur le microbiote intestinal. Ils sont utilisés depuis très longtemps dans de nombreux régimes traditionnels car ils apportent une saveur particulière aux aliments, permettent une conservation plus longue et ont de multiples effets reconnus pour améliorer la santé (effets dans la digestion notamment) (259). On les retrouve en particulier dans les régimes traditionnels japonais (produits au soja fermentés) mais également dans de nombreux régimes traditionnels occidentaux (cornichons, choucroute...).

Les fruits et les légumes sont déjà considérés comme des éléments majeurs d'une alimentation de bonne qualité et de nombreuses études se sont intéressées à l'impact de leur consommation sur la dépression. Il a été démontré que les patients dépressifs ont des apports plus bas en fruits et en légumes par rapport aux sujets ne présentant pas de symptômes dépressifs (260). De même, de faibles apports en fruits et légumes semblent associés à une augmentation du risque de survenue de symptômes dépressifs (261). D'autres études cliniques

retrouvent un lien entre la consommation de fruits et légumes et la diminution du risque de survenue de symptômes dépressifs (262–268), ceci malgré des résultats contradictoires (269). Il apparaît donc aujourd’hui hautement probable que la consommation de fruits et légumes pourrait avoir un rôle protecteur contre le risque de développer des symptômes dépressifs. Deux méta-analyses (270,271) ainsi qu’une étude cas-témoin chinoise (272) viennent confirmer ces résultats. Cette action pourrait être expliquée par la haute teneur en polyphénols de ces aliments. Chez la souris, des apports élevés en fisétine (un type particulier de flavonoïdes de la famille des polyphénols) augmentent les taux de sérotonine et de noradrénaline dans les cortex frontal et hippocampique et induit des effets antidépresseurs (273). Chez la femme, on retrouve une association entre des apports importants en flavonoïdes et un risque diminué de troubles dépressifs (274). De manière générale, on retrouve plusieurs résultats suggérant un potentiel effet antidépresseur de la consommation de polyphénols, probablement sous-tendu par leurs effets antioxydant, anti-inflammatoire (275) et de modulation de la neurotransmission monoaminergique cérébrale dans les modèles animaux de dépression (276). Les polyphénols sont retrouvés principalement dans les produits dérivés des plantes comme les fruits et légumes, mais également dans le vin rouge, le chocolat, le thé et le café.

Cependant récemment, comme nous l’avons vu, l’intérêt des études sur des nutriments ou des aliments uniques a été sérieusement remis en question (277,278). Il apparaît aujourd’hui plus intéressant d’évaluer l’impact des habitudes alimentaires globales sur les maladies chroniques, dont les troubles dépressifs, ceci dans un but d’approche plus représentative de la réalité. En effet, il semble que l’alimentation entière pourrait avoir un impact plus important que la somme de tous les éléments nutritionnels individuels (279). Dans cette idée, des indices de qualité nutritionnelle ont été créés pour évaluer l’adhésion à certains régimes alimentaires (280,281).

Plusieurs études de cohorte de grande envergure (cohorte NutriNet-Santé, Whitehall, NHS, InChianti, EpiDoC, HANDLS, GAZEL) ont permis l'analyse rétrospective du lien entre qualité nutritionnelle et risque de dépression (282–291). D'autres études de plus faible envergure ont montré des résultats intéressants également, même après ajustement sur les variables sociodémographiques ou les autres habitudes de vie (116,292–307). L'évaluation nutritionnelle est souvent réalisée par des auto-questionnaires alimentaires de fréquence qui ont prouvé leur efficacité (AHEI, FFQ). L'évaluation de l'humeur s'effectue avec des auto ou hétéro-questionnaires à l'aide de différentes échelles (MADRS, CES-D, GHQ-12, HADS, BDI-II). La majorité de ces études de population générale retrouvent une association significative entre l'observance d'une alimentation de bonne qualité et une diminution du risque de dépression (284,287–291,297,299–301,304,305,308) mais également de l'observance d'une alimentation de faible qualité et une augmentation du risque de dépression (287,294). Une méta-analyse publiée en 2014 dans l'American Journal of Clinical Nutrition confirme ces résultats (309) malgré d'autres études contradictoires (285,310–312). Certaines études retrouvent également cette association chez les enfants et les adolescents (292,295,296,298,303,313–315) et même entre l'alimentation de la femme enceinte ou en période pré-conceptionnelle et la santé mentale de l'enfant à naître (316). Une étude japonaise retrouve également une association entre la qualité de l'alimentation et le risque de suicide (317).

Concernant l'impact de l'alimentation sur les symptômes dépressifs déjà présents, on retrouve également une influence positive d'une alimentation de bonne qualité (286). La relation entre les habitudes alimentaires et les symptômes dépressifs peut en partie être expliquée par les conditions socio-économiques et les autres habitudes de vie, néanmoins il semble qu'une exposition longue à des habitudes alimentaires dégradées prédispose indépendamment à la dépression (318).

D. Régimes particuliers

D'autres études s'intéressent plus précisément à l'impact de certains régimes alimentaires sur le risque de dépression. Dans ce champ de recherche, on retrouve principalement des études de cohorte contenant une évaluation nutritionnelle par un questionnaire de fréquence alimentaire (auto- ou hétéro-), puis une identification statistique de l'adhésion à certains types de régimes et le calcul d'un score de qualité diététique.

1) Régime occidental

Le régime dit « occidental » est défini par une consommation importante en graisses saturées, en sucres raffinés, ainsi qu'en aliments transformés et ultra-transformés (type *fast food*, produits industriels préparés). Ce type de régime a été associé à une augmentation du risque de maladies chroniques telles que les maladies métaboliques et cardiovasculaires. Dans différentes études de cohorte (SUN et autres), le régime occidental semble également associé à une augmentation du risque de dépression (306,307,319–322), de même que la consommation simple d'aliments ultra-transformés (323). Une étude de 2015 retrouve une association entre le volume hippocampique gauche et le type d'alimentation : une adhésion forte au régime occidental étant associée à un volume hippocampique diminué. On ne retrouve pour le moment pas de données concernant l'effet du régime occidental dans la prise en charge de la dépression, mais on peut imaginer un potentiel impact négatif au vu de sa composition et de ses effets dans la prise en charge des maladies chroniques.

2) Régime végétarien

Le régime végétarien est défini par une consommation exclusive de produits d'origine végétale comme les fruits, les légumes, les céréales et les légumineuses, et une absence d'apports de protéines animales telle que la viande ou le poisson. Il existe des sous-types incluant ou non les autres produits d'origine animale comme les œufs ou les produits laitiers. L'adhésion à ce type de régime est en forte progression ces dernières années, les raisons

évoquées étant les potentiels effets bénéfiques sur la santé, sur l'environnement, et le souci de prévention de la maltraitance animale. Nous avons vu précédemment que des apports élevés en fruits et légumes étaient associés à un risque diminué de dépression, et nous pourrions ainsi en déduire un effet similaire du régime végétarien. Une étude clinique de 2012 retrouve ainsi un effet bénéfique sur l'humeur de l'adhésion au régime végétarien par rapport à une alimentation incluant la viande et/ou le poisson (324). Et pourtant, les grandes études de cohorte retrouvent une association significative entre l'adhésion au régime végétarien (même incluant certaines catégories d'aliments d'origine animale) et un risque augmenté de symptômes dépressifs (325), surtout chez le sujet âgé (326). L'importance des restrictions alimentaires semblent être corrélée au risque dépressif (327). Les chercheurs émettent l'hypothèse d'une imputabilité des carences nutritionnelles potentiellement induites par ce type de régime (notamment en cobalamine et en fer). Cependant, concernant la consommation de viande rouge, la dépression semble aussi bien être associée à une sur-consommation qu'à une sous-consommation par rapport aux recommandations habituelles de santé (328), cette association étant encore controversée (329).

3) Régime cétogène

Le régime cétogène, ou kétogène, est caractérisé par des apports élevés en graisses et faibles en protéines et en glucides (classiquement ratio 4:1 lipides:non-lipides). Dans les modèles animaux, ce régime permet d'améliorer les comportements de type anxieux et dépressifs (probablement en modifiant le microbiote). Mais ces études sont difficilement généralisables chez l'Homme. Les études cliniques sont peu nombreuses et sans résultats significatifs. Il n'y a donc pas suffisamment de preuves pour recommander le régime cétogène dans la dépression.

4) Régime méditerranéen

Le régime méditerranéen, comme nous l'avons vu précédemment, est défini comme le type d'alimentation traditionnel des populations du bassin méditerranéen. Il permet d'assurer des apports importants adaptés en fruits, légumes, légumineuses, noix, céréales complètes et en poissons, contenant les nutriments essentiels dans la prévention de la dépression (330).

Les études de cohorte PREDIMED, SUN et SU.VI.MAX apportent des résultats significatifs de l'efficacité du régime méditerranéen dans la prévention de la dépression.

Les études espagnoles SUN et PREDIMED montrent que l'observance d'un régime méditerranéen induit une diminution du risque de développer un trouble dépressif (331–333), et une augmentation des taux de BDNF plasmatiques chez les sujets dépressifs (334).

L'étude de cohorte française SU.VI.MAX retrouve également une association inverse entre une haute adhésion au régime méditerranéen et le risque de dépression (335).

Plusieurs autres études récentes montrent que l'observance d'un régime à haute qualité nutritionnelle, comme le régime méditerranéen, est associée à une diminution du risque de dépression (96,103,293,336–340), avec une relation dose-effet linéaire (341), et une meilleure perception de sa propre santé (342), indépendamment du poids des sujets (343). Ces résultats ont été confirmés dans deux méta-analyses en 2017 (322) et en 2019 (344).

Une association est ainsi retrouvée, dans de nombreux pays, cultures et populations entre le régime méditerranéen ou d'autres modèles alimentaires s'en rapprochant (autres régimes traditionnels tels que japonais (302) ou scandinave, « sain », « prudent », HEI pour Healthy Eating Index, ou DII pour Dietary Inflammatory Index), et une diminution du risque de dépression (345,346). Ce lien a été confirmé dans une méta-analyse publiée en 2018 (347).

L'étude clinique randomisée contrôlée PREDI-DEP, encore en cours, menée par Sanchez-Villegas et son équipe, vise à évaluer l'efficacité d'un régime méditerranéen enrichi en huile d'olive dans le traitement de la dépression récurrente (348). Chez la souris, une alimentation enrichie en huile d'olive a un effet antidépresseur et anxiolytique (349). Il semble donc exister suffisamment de preuves pour pouvoir recommander le régime méditerranéen dans la prévention des troubles dépressifs et certains résultats suggèrent un effet potentiel bénéfique dans les troubles dépressifs existants.

Pour aller plus loin, certains chercheurs ont voulu évaluer l'efficacité d'ateliers diététiques pour promouvoir une meilleure alimentation dans la prise en charge des troubles dépressifs. En effet, même si l'alimentation est bien un facteur modifiable de l'environnement, sa modification n'est pas forcément aisée. La manière dont nous nous alimentons est influencée par de nombreux éléments d'ordre culturels, sociaux, économiques, géographiques et autres. Pour faciliter une transition vers une alimentation de meilleure qualité, il semble donc important de pouvoir être guidé et soutenu par des professionnels de la nutrition.

E. Interventions diététiques

On retrouve dans la littérature, différentes études s'intéressant à l'efficacité des interventions diététiques dans le traitement des troubles dépressifs. Stahl et al. montrent qu'un soutien nutritionnel permet une diminution de la fréquence des symptômes dépressifs chez les personnes âgées (350). Dans une autre étude chez la personne âgée, on retrouve une efficacité comparable entre une thérapie par résolution de problèmes et le groupe contrôle de soutien diététique dans la prévention de symptômes et d'épisodes dépressifs (351). Dans l'étude SMILES (Supporting The Modification of Lifestyle in Lowered Emotional States), Jacka et al. évaluent pour la première fois dans une étude randomisée contrôlée l'efficacité d'une intervention diététique dans le traitement de la dépression. Ils comparent l'efficacité d'un

groupe d'intervention diététique avec régime méditerranéen (Mod/MedDiet) à un groupe de soutien social, en association à un traitement antidépresseur sur 12 semaines, dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. L'intervention diététique est significativement plus efficace sur les scores de MADRS, et sur les taux de rémission (352,353). Même si cette étude comporte certains biais (petit échantillon, biais d'anticipation, pas de double-aveugle), elle montre la voie pour de futures recherches de qualité (354). De même, Parletta et al., dans une étude clinique publiée en 2018 retrouvent une efficacité supérieure d'ateliers diététiques comparativement à des groupes de soutien social sur les symptômes dépressifs de patients traités pour dépression (355). D'autres études cliniques retrouvent les mêmes résultats (351,356). Une méta-analyse publiée en 2019 vient confirmer ces résultats en retrouvant une efficacité significative des interventions diététiques dans l'amélioration des symptômes dépressifs (357). Mais cette méta-analyse inclut des sujets dépressifs et non dépressifs. De plus, d'un point de vue économique, l'étude HELFIMED réalisée en 2018 suggère un rapport coût-efficacité supérieur des groupes diététiques avec ateliers de cuisine méditerranéenne comparativement aux groupes de soutien social, chez les patients dépressifs (358). L'étude SMILES retrouve les mêmes résultats dans une évaluation économique de son étude (359). Pour nuancer ces résultats, il est intéressant de noter que l'étude MoodFOOD, dont les résultats ont été publiés en 2019 ne retrouve pas d'efficacité d'une thérapie « d'activation nutritionnelle » avec et sans supplémentation en micronutriments, chez les patients en surpoids présentant des symptômes dépressifs résiduels (360).

Les interventions diététiques apparaissent ainsi comme des méthodes potentiellement efficaces, peu coûteuses dans la prise en charge des patients souffrant de dépression, et ne présentant que de faibles risques (361). Une étude qualitative publiée en 2018 s'est intéressée aux potentiels facilitateurs et freins d'une modification des habitudes de vie telles que l'alimentation comme traitement adjuvant dans la prise en charge de la dépression. Les freins

principaux semblent être la nature même des symptômes dépressifs tels que l'apathie et les pensées auto-dépréciatives alors que les éléments facilitateurs pourraient être la simplicité des programmes d'intervention, une prise en charge de type entretien motivationnel, et un suivi fréquent et prolongé (362).

F. Recommandations diététiques

Certains chercheurs sont allés encore plus loin en proposant des recommandations nutritionnelles, dans la continuité des résultats de leurs études préliminaires sur l'effet de l'alimentation sur la dépression. Ainsi, en 2017, l'équipe de recherche espagnole a publié un article proposant cinq recommandations principales pour la prévention de la dépression : suivre un régime « traditionnel » (tel que méditerranéen, norvégien ou japonais), augmenter sa consommation de fruits et légumes, de céréales complètes, de noix et de graines pour former la base de l'alimentation, inclure une haute consommation en aliments riches en acides gras omega-3 (poissons), limiter ses apports en aliments transformés, riches en acides gras *trans*, en graisses saturées et en sucres, et enfin remplacer les aliments non sains en aliments sains riches en nutriments (363). En 2018, LaChance et al., dans le *World Journal of Psychiatry*, proposent un classement d'aliments en fonction de leur « Antidepressant Food Score », ou AFS, score d'estimation de leur effet préventif et thérapeutique antidépresseur, en fonction de leur concentration en nutriments ayant prouvé leur bénéfice dans la dépression. Les aliments ayant le score le plus haut, et dont ils recommandent la consommation en cas de troubles dépressifs sont les fruits de mer et les légumes verts (en particulier le cresson, les épinards et les laitues). Ils insistent toutefois sur l'importance d'associer ces aliments particuliers à une amélioration globale de l'alimentation, et recommandent également une alimentation de type « traditionnelle », plus riche en nutriments (364). Dinan et son équipe ont également publié des recommandations sous l'appellation « MyNewGut », pour améliorer la qualité du microbiote intestinal, et améliorer les symptômes des patients souffrant de

dépression ou vulnérables à la dépression. Ils conseillent une alimentation riche en fruits, légumes, céréales/graines et poissons (365). Ces recommandations viennent s'ajouter aux conseils d'hygiène de vie existants comme l'exercice physique et le sommeil, et il apparaît intéressant de pouvoir combiner ces conseils pour une efficacité encore plus importante (366,367). Une étude par méta-analyse est en cours pour évaluer l'efficacité d'interventions sur les habitudes de vie pour réduire les symptômes de la dépression parmi l'alimentation, l'exercice physique et le sevrage tabagique (368).

VI. Conclusion

L'alimentation devrait aujourd'hui être considérée universellement comme un potentiel facteur de risque ou facteur protecteur dans les troubles dépressifs. Depuis les dernières décennies, la psychiatrie nutritionnelle a développé un champ de recherche prometteur (369). L'International Society For Nutritional Psychiatry Research (ISNPR), fondée en 2013, est un collectif de médecins et chercheurs ayant pour objectif commun de faire avancer les recherches et la communication de la médecine nutritionnelle dans le champ de la psychiatrie (370). Des études transversales épidémiologiques retrouvant une association entre qualité de l'alimentation et santé mentale aux études longitudinales, un pas a été franchi. Les données observationnelles ont été largement répliquées et documentées dans plusieurs méta-analyses et sont soutenues par des études prospectives étudiant l'efficacité de l'amélioration de la qualité nutritionnelle dans le traitement de la dépression.

Il apparaît aujourd'hui nécessaire que dans un futur proche les psychiatres reçoivent une formation sur l'impact de l'alimentation dans les troubles psychiatriques dont la dépression, et prennent l'habitude de s'intéresser aux habitudes alimentaires de leurs patients, ainsi qu'à leur microbiote. Le duo traitement pharmacologique/psychothérapie pourrait ainsi

être complété plus systématiquement par des mesures encourageant une amélioration de l'alimentation (dans le cadre d'une amélioration globale de l'hygiène de vie associant également entre autres la pratique d'une activité physique et l'arrêt du tabac) pour réduire certaines carences, équilibrer le microbiote, réduire l'inflammation chronique et le stress oxydatif et optimiser l'efficacité des traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques. Ces mesures pourraient en outre être économiquement rentables et apporter des bénéfices de santé bien au-delà des troubles psychiatriques.

De plus, ces données devraient encourager les responsables politiques, de santé publique et de l'industrie alimentaire à prendre en compte les conséquences de leurs choix sur la santé de la population. Il est vrai que chacun est libre de choisir l'alimentation qui lui convient, mais on sait que ce choix est largement influencé notamment par les circonstances économiques et sociales. Certaines instances gouvernementales mettent en place des moyens de sensibilisation et de prévention pour encourager une meilleure alimentation, mais il est certain que cela doit se poursuivre et aller plus loin.

Il reste encore de nombreux champs de l'alimentation à explorer, notamment le rôle des additifs alimentaires dont on commence à pressentir les effets néfastes, ainsi que l'impact des différents procédés de production et de transformation des aliments sur leur qualité nutritionnelle.

L'étendue totale des bénéfices d'une intervention sur l'alimentation dans le traitement des troubles dépressifs reste à confirmer par de futures études prospectives de bonne qualité, mais on peut déjà apercevoir vivement l'intérêt d'une telle démarche thérapeutique.

THÈSE SOUTENUE PAR : Marion BUGAUD

TITRE :

IMPACT DE L'ALIMENTATION SUR LES TROUBLES DÉPRESSIFS DE L'ADULTE ET LEUR PRISE EN CHARGE : SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE

CONCLUSION :

L'alimentation devrait aujourd'hui être considérée universellement comme un potentiel facteur de risque ou facteur protecteur dans les troubles dépressifs. Depuis les dernières décennies, la psychiatrie nutritionnelle a développé un champ de recherche prometteur (351). L'International Society For Nutritional Psychiatry Research (ISNPR), fondée en 2013, est un collectif de médecins et chercheurs ayant pour objectif commun de faire avancer les recherches et la communication de la médecine nutritionnelle dans le champ de la psychiatrie (352). Des études transversales épidémiologiques retrouvant une association entre qualité de l'alimentation et santé mentale aux études longitudinales, un pas a été franchi. Les données observationnelles ont été largement répliquées et documentées dans plusieurs méta-analyses et sont soutenues par des études prospectives étudiant l'efficacité de l'amélioration de la qualité nutritionnelle dans le traitement de la dépression.

Il apparaît aujourd'hui hautement nécessaire que dans un futur proche les psychiatres reçoivent une formation sur l'impact de l'alimentation dans les troubles psychiatriques dont la dépression, et prennent l'habitude de s'intéresser aux habitudes alimentaires de leurs patients, ainsi qu'à leur microbiote. Le duo traitement pharmacologique/psychothérapie pourrait ainsi être complété plus systématiquement de mesures encourageant une amélioration de l'hygiène de vie comme l'activité physique, l'alimentation et l'arrêt du tabac pour réduire certaines carences, équilibrer le microbiote, réduire l'inflammation chronique et le stress oxydatif et optimiser l'efficacité des traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques. Ces mesures pourraient

en outre être plus rentables économiquement et apporter des bénéfices de santé bien au-delà des troubles psychiatriques.

De plus, ces données devraient encourager les responsables politiques, de santé publique et de l'industrie alimentaire à prendre en compte les conséquences de leurs choix sur la santé de la population. Il est vrai que chacun est libre de choisir l'alimentation qui lui convient, mais on sait que ce choix est largement influencé au moins par les circonstances économiques et sociales. Certaines instances gouvernementales commencent à mettre en place des moyens de sensibilisation et de prévention pour encourager une meilleure alimentation, mais il est certain que cela doit continuer et aller encore plus loin.

Il reste encore de nombreux champs de l'alimentation à explorer, comme tous les additifs alimentaires cachés dont on commence à pressentir les effets néfastes, ainsi que l'impact des différents procédés de production et de transformation des aliments sur leur qualité nutritionnelle.

L'étendue totale des bénéfices d'une action sur l'alimentation dans le traitement des troubles dépressifs reste à confirmer par de futures études prospectives de bonne qualité, mais on peut déjà apercevoir vivement l'intérêt d'une telle démarche thérapeutique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 25/04/19

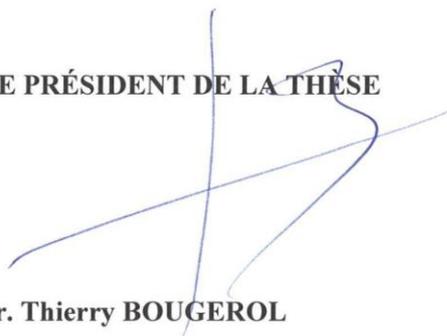
LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

Pour le Président
et par délégation
—
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Thierry BOUGEROL

VII. Bibliographie

1. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl*. 16 sept 2017;390(10100):1211-59.
2. Leon C, Chan Chee C, du Roscoat E. La dépression en France chez les 18-75 ans : résultats du baromètre santé 2017. 2018; Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/32-33/2018_32-33_1.html
3. Branca F, Lartey A, Oenema S, Aguayo V, Stordalen GA, Richardson R, et al. Transforming the food system to fight non-communicable diseases. *BMJ*. 28 janv 2019;364:l296.
4. Bohler S. Psychonutrition - trouver l'équilibre. *Cerveau & Psycho*. 22 juin 2016;
5. Boisson T. Une bactérie intestinale pourrait avoir un lien avec la dépression. *Trust my science*. 14 févr 2019;
6. Cailloce L. Comment le microbiote influe sur notre santé. *CNRS le journal*. 31 janv 2017;
7. Inserm, Akbaraly T. Améliorer son alimentation pourrait protéger de la dépression. In 2018.
8. Verdo Y. La dépression se joue-t-elle aussi dans notre assiette ? *Les Echos*. 12 janv 2019;
9. Martin N. Microbiote et dépression : maux de ventre et vague à l'âme. *La méthode scientifique*. France Culture; 2019.
10. Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, Ortiz A, McIntosh D, Morehouse RL, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 5. Complementary and Alternative Medicine Treatments. *Can J Psychiatry*. sept 2016;61(9):576-87.
11. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, éditeurs. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
12. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes [Internet]. Ministère des solidarités et de la santé; 2018. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2018/sts_2018_0009_0001_p000.pdf
13. American Psychiatric Association. *Mini DSM-5*. ElsevierMasson. 2016.
14. Nieto I, Bellivier F. *Troubles dépressifs*. EMC-Psychiatrie. 2017;1-16.
15. World Health Organization. *Mental and Neurological Disorders : « depression »*. Fact Sheet Geneva: WHO; 2018.
16. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980–2013. *Int J Epidemiol*. avr 2014;43(2):476-93.
17. Fond G, Lancon C, Auquier P, Boyer L. Prévalence de la dépression majeure en France en population générale et en populations spécifiques de 2000 à 2018 : une revue systématique de la littérature. *Presse Médicale [Internet]*. janv 2019 [cité 20 mars 2019]; Disponible sur:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498218304895>

18. Lotfaliany M, Bowe SJ, Kowal P, Orellana L, Berk M, Mohebhi M. Depression and chronic diseases: Co-occurrence and communality of risk factors. *J Affect Disord.* déc 2018;241:461-8.
19. Bahramsoltani R, Farzaei MH, Farahani MS, Rahimi R. Phytochemical constituents as future antidepressants: a comprehensive review. *Rev Neurosci.* 2015;26(6):699-719.
20. Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry.* mai 2016;3(5):415-24.
21. Guelfi J-D, Rouillon F. Manuel de psychiatrie. 2ème édition. ElsevierMasson; 2012.
22. Kaplan BJ, Rucklidge JJ, Romijn A, McLeod K. The Emerging Field of Nutritional Mental Health: Inflammation, the Microbiome, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Clin Psychol Sci.* nov 2015;3(6):964-80.
23. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* oct 2008;455(7215):894-902.
24. Villas Boas GR, Boerngen de Lacerda R, Paes MM, Gubert P, Almeida WL da C, Rescia VC, et al. Molecular aspects of depression: A review from neurobiology to treatment. *Eur J Pharmacol.* mai 2019;851:99-121.
25. Lang UE, Borgwardt S. Molecular Mechanisms of Depression: Perspectives on New Treatment Strategies. *Cell Physiol Biochem.* 2013;31(6):761-77.
26. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* janv 2008;9(1):46-56.
27. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry.* mars 2010;67(5):446-57.
28. Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *Br J Psychiatry.* nov 2010;197(05):372-7.
29. Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol [Internet].* sept 2008 [cité 26 mars 2019];11(06). Disponible sur: <https://academic.oup.com/ijnp/article-lookup/doi/10.1017/S1461145707008401>
30. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BWJH. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* janv 2015;51:164-75.
31. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev.* févr 2012;36(2):764-85.
32. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O'Neil A, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev.* sept 2014;45:46-62.
33. Liu T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, et al. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *Zhang XY, éditeur. PLOS ONE.* 7 oct 2015;10(10):e0138904.
34. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The

- Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry*. mai 2009;65(9):732-41.
35. Ambrósio G, Kaufmann FN, Manosso L, Platt N, Ghisleni G, Rodrigues ALS, et al. Depression and peripheral inflammatory profile of patients with obesity. *Psychoneuroendocrinology*. mai 2018;91:132-41.
 36. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*. 12 sept 2013;11:200.
 37. Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: Depression Fans the Flames and Feasts on the Heat. *Am J Psychiatry*. nov 2015;172(11):1075-91.
 38. Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou J-R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. sept 2017;174(6):651-60.
 39. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. nov 2012;10(11):735-42.
 40. Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal, un organe à part entière. John Libbey Eurotext.
 41. Sandhu KV, Sherwin E, Schellekens H, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl Res*. janv 2017;179:223-44.
 42. Podolsky SH. The art of medicine, Metchnikoff and the microbiome. 380(Novembre 2012).
 43. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. oct 2012;13(10):701-12.
 44. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res*. avr 2015;63:1-9.
 45. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 29 avr 2016;352(6285):560-4.
 46. Chuong KH, Hwang DM, Tullis DE, Waters VJ, Yau YCW, Guttman DS, et al. Navigating social and ethical challenges of biobanking for human microbiome research. *BMC Med Ethics [Internet]*. 11 janv 2017 [cité 12 oct 2017];18. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5225618/>
 47. Mangiola F. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):361.
 48. Flint HJ, Scott KP, Louis P, Duncan SH. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 4 sept 2012;9(10):577-89.
 49. Maes M, Kubera M, Leunis J-C, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord*. déc 2012;141(1):55-62.
 50. Fond G. Microbiote intestinal : un rôle potentiel dans les troubles psychiatriques majeurs Une revue qualitative systématique. Première partie : aspects cliniques. 2015;11(8):360-5.
 51. Fond G, Chevalier G, Eberl G, Leboyer M. Le rôle potentiel du microbiote intestinal dans les troubles psychiatriques majeurs : mécanismes, données fondamentales, comorbidités gastro-intestinales et options thérapeutiques. *Presse Médicale*. janv 2016;45(1):7-19.
 52. Fung TC, Olson CA, Hsiao EY. Interactions between the microbiota, immune and

- nervous systems in health and disease. *Nat Neurosci.* févr 2017;20(2):145-55.
53. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, et al. The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Behavior in Mice. *Gastroenterology.* août 2011;141(2):599-609.e3.
 54. Anglin R, Surette M, Moayyedi P, Bercik P. Lost in Translation: The Gut Microbiota in Psychiatric Illness. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* oct 2015;60(10):460-3.
 55. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* nov 2016;82:109-18.
 56. Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: Implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology.* sept 2012;37(9):1369-78.
 57. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol.* déc 2012;303(11):G1288-95.
 58. Huang Y, Shi X, Li Z, Shen Y, Shi X, Wang L, et al. Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* déc 2018;Volume 14:3329-37.
 59. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* août 2015;48:186-94.
 60. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol [Internet].* 4 févr 2019 [cité 5 mars 2019]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41564-018-0337-x>
 61. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* août 2014;26(8):1155-62.
 62. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* janv 2015;277:32-48.
 63. Horne R, Foster JA. Metabolic and Microbiota Measures as Peripheral Biomarkers in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry [Internet].* 22 oct 2018 [cité 26 févr 2019];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2018.00513/full>
 64. Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Can J Psychiatry.* sept 2016;61(9):510-23.
 65. Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, Pavlova B, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. *Can J Psychiatry.* sept 2016;61(9):524-39.
 66. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section

3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. sept 2016;61(9):540-60.
67. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. juill 2013;14(5):334-85.
68. Bauer M, Severus E, Köhler S, Whybrow PC, Angst J, Möller H-J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder-Update 2015. *World J Biol Psychiatry*. 17 févr 2015;16(2):76-95.
69. Saba G, Nieto I, Bation R, Allaïli N, Bennabi D, Moliere F, et al. Dépression résistante : les autres stratégies thérapeutiques. *Presse Médicale*. mars 2016;45(3):350-9.
70. Jorm AF, Patten SB, Brugha TS, Mojtabai R. Has increased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? Review of the evidence from four countries. *World Psychiatry*. févr 2017;16(1):90-9.
71. van Zoonen K, Buntrock C, Ebert DD, Smit F, Reynolds CF, Beekman AT, et al. Preventing the onset of major depressive disorder: A meta-analytic review of psychological interventions. *Int J Epidemiol*. avr 2014;43(2):318-29.
72. O'Neil A, Jacka FN, Quirk SE, Cocker F, Taylor CB, Oldenburg B, et al. A shared framework for the common mental disorders and Non-Communicable Disease: key considerations for disease prevention and control. *BMC Psychiatry* [Internet]. déc 2015 [cité 4 janv 2019];15(1). Disponible sur: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-015-0394-0>
73. Bentley SM, Pagalilauan GL, Simpson SA. Major Depression. *Med Clin North Am*. sept 2014;98(5):981-1005.
74. Jacka FN, Mykletun A, Berk M. Moving towards a population health approach to the primary prevention of common mental disorders. *BMC Med*. 27 nov 2012;10:149.
75. Schuch FB, Vancampfort D, Firth J, Rosenbaum S, Ward PB, Silva ES, et al. Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Psychiatry*. juill 2018;175(7):631-48.
76. Cuijpers P, Beekman ATF, Reynolds CF. Preventing Depression: A Global Priority. *JAMA*. 14 mars 2012;307(10):1033.
77. Reynolds CF, Cuijpers P, Patel V, Cohen A, Dias A, Chowdhary N, et al. Early Intervention to Reduce the Global Health and Economic Burden of Major Depression in Older Adults. *Annu Rev Public Health*. 21 avr 2012;33(1):123-35.
78. Armelagos GJ. Brain Evolution, the Determinates of Food Choice, and the Omnivore's Dilemma. *Crit Rev Food Sci Nutr*. janv 2014;54(10):1330-41.
79. Logan AC, Jacka FN. Nutritional psychiatry research: an emerging discipline and its intersection with global urbanization, environmental challenges and the evolutionary mismatch. *J Physiol Anthropol*. 24 juill 2014;33(1):22.
80. Hercberg S. Evolution des apports alimentaires de la population en France. 2007;10-310-A-10.
81. Martin A., Potier de Courcy G. Besoins nutritionnels et apports conseillés : concepts, élaboration, utilisation. *janv 2018;15(1)*.
82. Martin A, Potier de Courcy. Besoins nutritionnels et apports conseillés : valeurs de référence pour l'énergie, les

- macronutriments et les micronutriments. *Janv* 2018;15(1).
83. Vickers M. Early Life Nutrition, Epigenetics and Programming of Later Life Disease. *Nutrients*. 2 juin 2014;6(6):2165-78.
 84. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases: 2013-2020. [Internet]. 2013 [cité 4 janv 2019]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf
 85. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans 2015-2020 eighth edition.
 86. Bolzetta F, Veronese N, Stubbs B, Noale M, Vaona A, Demurtas J, et al. The Relationship between Dietary Vitamin K and Depressive Symptoms in Late Adulthood: A Cross-Sectional Analysis from a Large Cohort Study. *Nutrients*. 5 avr 2019;11(4):787.
 87. Föcker M, Antel J, Grasemann C, Führer D, Timmesfeld N, Öztürk D, et al. Effect of a vitamin D deficiency on depressive symptoms in child and adolescent psychiatric patients – a randomized controlled trial: study protocol. *BMC Psychiatry* [Internet]. déc 2018 [cité 10 mars 2019];18(1). Disponible sur: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-018-1637-7>
 88. Moretti M, Fraga DB, Rodrigues ALS. Ascorbic Acid to Manage Psychiatric Disorders. *CNS Drugs*. juill 2017;31(7):571-83.
 89. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system : update on dietary requirements for brain. Part 1 : micronutrients. 2006;10(5).
 90. Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci*. juill 2008;9(7):568-78.
 91. Parletta N, Milte CM, Meyer BJ. Nutritional modulation of cognitive function and mental health. *J Nutr Biochem*. mai 2013;24(5):725-43.
 92. Trichopoulou A, Martínez-González MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med* [Internet]. déc 2014 [cité 11 mars 2019];12(1). Disponible sur: <http://bmcm medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-12-112>
 93. Zainuddin MSA, Thuret S. Nutrition, adult hippocampal neurogenesis and mental health. *Br Med Bull*. 1 sept 2012;103(1):89-114.
 94. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system : update on dietary requirements for brain. Part 2 : macronutrients. 2010;10(5).
 95. Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A, Cooper J, de Jager CA, Erickson KI, et al. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. sept 2014;35:S74-8.
 96. Carlos S. Mediterranean Diet and Health Outcomes in the SUN Cohort. 2018;10(439).
 97. Estruch R. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. 2013;368(14).
 98. Panagiotakos D. Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. 2006;16:559-68.

99. Psaltopoulou T. Mediterranean diet and stroke, cognitive impairment, depression: a meta-analysis. 2013;
100. Féart C. Adherence to a Mediterranean Diet, Cognitive Decline, and Risk of Dementia. 2009;302(6):638-48.
101. Sofi F. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. 2008;337.
102. Sofi F. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92.
103. Wade AT, Davis CR, Dyer KA, Hodgson JM, Woodman RJ, Keage HAD, et al. A Mediterranean diet supplemented with dairy foods improves mood and processing speed in an Australian sample: results from the MedDairy randomized controlled trial. *Nutr Neurosci.* 8 nov 2018;1-13.
104. Jay Widmer R. "The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease". *Am J Med.* 2015;128(3).
105. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1 juin 1995;61(6):1402S-1406S.
106. Huang Tao. Consumption of whole grains and cereal fiber and total and cause-specific mortality: prospective analysis of 367,442 individuals. :13-59.
107. Ritter TJ. The People's Home Medical Book. *J Hum Lact.* déc 1992;8(4):227-8.
108. Phillips JGP. The Treatment of Melancholia by the Lactic Acid Bacillus. *J Ment Sci.* juill 1910;56(234):422-30.
109. Podell RN. Nutritional precursors and the treatment of depression. *Postgrad Med.* mars 1983;73(3):99-103.
110. Wurtman RJ. Nutrients that modify brain function. *Sci Am.* avr 1982;246(4):50-9.
111. van Praag HM. Management of depression with serotonin precursors. *Biol Psychiatry.* mars 1981;16(3):291-310.
112. Gelenberg AJ, Gibson CJ, Wojcik JD. Neurotransmitter precursors for the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull.* janv 1982;18(1):7-18.
113. Rose N. Mood Food: Chocolate and Depressive Symptoms in a Cross-sectional Analysis. *Arch Intern Med.* 26 avr 2010;170(8):699.
114. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Butterworth P. Does reverse causality explain the relationship between diet and depression? *J Affect Disord.* avr 2015;175:248-50.
115. Jeffery RW, Linde JA, Simon GE, Ludman EJ, Rohde P, Ichikawa LE, et al. Reported food choices in older women in relation to body mass index and depressive symptoms. *Appetite.* févr 2009;52(1):238-40.
116. Grases G, Colom MA, Sanchis P, Grases F. Possible relation between consumption of different food groups and depression. *BMC Psychol [Internet].* déc 2019 [cité 11 mars 2019];7(1). Disponible sur: <https://bmcp psychology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40359-019-0292-1>
117. Seo Y, Je Y. A comparative study of dietary habits and nutritional intakes among Korean adults according to current depression status. *Asia-Pac Psychiatry.* sept 2018;10(3):e12321.
118. Stefanska E, Wendołowicz A, Cwalina U, Kowzan U, Konarzewska B, Szulc A, et al. Assessment of dietary habits and nutritional status of depressive patients, depending on place of residence.

- Ann Agric Environ Med [Internet]. 1 mars 2017 [cité 30 mars 2019]; Disponible sur: <http://aaem.pl/abstracted.php?level=5&CID=1233554>
119. Paans NPG, Gibson-Smith D, Bot M, van Strien T, Brouwer IA, Visser M, et al. Depression and eating styles are independently associated with dietary intake. *Appetite*. mars 2019;134:103-10.
 120. Rogers PJ. A healthy body, a healthy mind: long-term impact of diet on mood and cognitive function. *Proc Nutr Soc*. févr 2001;60(01):135-43.
 121. Christensen L. The effect of food intake on mood. *Clin Nutr*. juin 2001;20:161-6.
 122. Gardner MP, Wansink B, Kim J, Park S-B. Better moods for better eating?: How mood influences food choice. *J Consum Psychol*. juill 2014;24(3):320-35.
 123. Gibson-Smith D, Bot M, Brouwer I, Visser M, Penninx BWJH. Diet quality in subjects with and without depressive and anxiety disorders. *Proc Nutr Soc* [Internet]. juin 2018 [cité 4 janv 2019];77(OCE2). Disponible sur: https://www.cambridge.org/core/product/identifiant/S0029665118000332/type/journal_article
 124. Hendy HM. Which comes first in food–mood relationships, foods or moods? *Appetite*. avr 2012;58(2):771-5.
 125. Peet M. International variations in the outcome of schizophrenia and the prevalence of depression in relation to national dietary practices: An ecological analysis. *Br J Psychiatry*. mai 2004;184(05):404-8.
 126. Dash SR, O’Neil A, Jacka FN. Diet and Common Mental Disorders: The Imperative to Translate Evidence into Action. *Front Public Health* [Internet]. 29 avr 2016 [cité 9 déc 2018];4. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpubh.2016.00081/abstract>
 127. Sarris J, Schoendorfer N, Kavanagh DJ. Major depressive disorder and nutritional medicine: a review of monotherapies and adjuvant treatments. *Nutr Rev*. mars 2009;67(3):125-31.
 128. Jacka FN, Sacks G, Berk M, Allender S. Food policies for physical and mental health. *BMC Psychiatry* [Internet]. déc 2014 [cité 30 mars 2019];14(1). Disponible sur: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-14-132>
 129. Murakami K, Sasaki S. Dietary intake and depressive symptoms: A systematic review of observational studies. *Mol Nutr Food Res*. avr 2010;54(4):471-88.
 130. Jacka FN. Nutritional Psychiatry: Where to Next? *EBioMedicine*. mars 2017;17:24-9.
 131. Werneke U, Turner T, Priebe S. Complementary medicines in psychiatry. *Br J Psychiatry*. févr 2006;188(02):109-21.
 132. Sánchez-Villegas A, Pérez-Cornago A, Zazpe I, Santiago S, Lahortiga F, Martínez-González MA. Micronutrient intake adequacy and depression risk in the SUN cohort study. *Eur J Nutr*. oct 2018;57(7):2409-19.
 133. Fava M, Mischoulon D. Folate in Depression: Efficacy, Safety, Differences in Formulations, and Clinical Issues. *J Clin Psychiatry*. nov 2009;70(suppl 5):12-7.
 134. Young SN. Folate and depression--a neglected problem. *J Psychiatry Neurosci JPN*. mars 2007;32(2):80-2.
 135. Bell IR, Edman JS, Morrow FD, Marby DW, Mirages S, Perrone G, et al. B complex vitamin patterns in geriatric and young adult inpatients with major depression. *J Am Geriatr Soc*. mars 1991;39(3):252-7.

136. Godfrey PS, Toone BK, Carney MW, Flynn TG, Bottiglieri T, Laundry M, et al. Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet Lond Engl*. 18 août 1990;336(8712):392-5.
137. Merete C, Falcon LM, Tucker KL. Vitamin B6 is associated with depressive symptomatology in Massachusetts elders. *J Am Coll Nutr*. juin 2008;27(3):421-7.
138. Morris MS, Fava M, Jacques PF, Selhub J, Rosenberg IH. Depression and Folate Status in the US Population. *Psychother Psychosom*. 2003;72(2):80-7.
139. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2000;69(2):228-32.
140. Nanri A, Hayabuchi H, Ohta M, Sato M, Mishima N, Mizoue T. Serum Folate and Depressive Symptoms Among Japanese Men and Women: A Cross-Sectional and Prospective Study. *Psychiatry Res*. déc 2012;200(2-3):349-53.
141. Watanabe H, Ishida S, Konno Y, Matsumoto M, Nomachi S, Masaki K, et al. Impact of Dietary Folate Intake on Depressive Symptoms in Young Women of Reproductive Age. *J Midwifery Womens Health*. janv 2012;57(1):43-8.
142. Sachdev PS, Parslow RA, Lux O, Salonikas C, Wen W, Naidoo D, et al. Relationship of homocysteine, folic acid and vitamin B12 with depression in a middle-aged community sample. *Psychol Med*. avr 2005;35(4):529-38.
143. Sánchez-Villegas A, Doreste J, Schlatter J, Pla J, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA. Association between folate, vitamin B6 and vitamin B12 intake and depression in the SUN cohort study. *J Hum Nutr Diet*. avr 2009;22(2):122-33.
144. Tolmunen T, Voutilainen S, Hintikka J, Rissanen T, Tanskanen A, Viinamäki H, et al. Dietary Folate and Depressive Symptoms Are Associated in Middle-Aged Finnish Men. *J Nutr*. 1 oct 2003;133(10):3233-6.
145. Penninx BWJH. Vitamin B12 Deficiency and Depression in Physically Disabled Older Women: Epidemiologic Evidence From the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry*. 1 mai 2000;157(5):715-21.
146. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A, et al. Methylfolate as Adjunctive Therapy for SSRI-Resistant Major Depression: Results of Two Randomized, Double-Blind, Parallel-Sequential Trials. *Am J Psychiatry*. déc 2012;169(12):1267-74.
147. Beydoun MA, Fanelli Kuczmarowski MT, Beydoun HA, Shroff MR, Mason MA, Evans MK, et al. The Sex-Specific Role of Plasma Folate in Mediating the Association of Dietary Quality with Depressive Symptoms. *J Nutr*. 1 févr 2010;140(2):338-47.
148. Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, Alpert JE, Fava M. Adenosyl Methionine (SAME) Augmentation of Serotonin Reuptake Inhibitors for Antidepressant Nonresponders With Major Depressive Disorder: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. août 2010;167(8):942-8.
149. Pan LA, Martin P, Zimmer T, Segreti AM, Kassiff S, McKain BW, et al. Neurometabolic Disorders: Potentially Treatable Abnormalities in Patients With Treatment-Refractory Depression and Suicidal Behavior. *Am J Psychiatry*. janv 2017;174(1):42-50.
150. Skarupski KA, Tangney C, Li H, Ouyang B, Evans DA, Morris MC. Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms

- among older adults over time. *Am J Clin Nutr.* 1 août 2010;92(2):330-5.
151. Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol (Oxf). janv 2005;19(1):59-65.*
 152. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 2000;69(2):228-32.
 153. Kamphuis MH, Geerlings MI, Grobbee DE, Kromhout D. Dietary intake of B6-9-12 vitamins, serum homocysteine levels and their association with depressive symptoms: the Zutphen Elderly Study. *Eur J Clin Nutr.* août 2008;62(8):939-45.
 154. Kim J-M, Stewart R, Kim S-W, Yang S-J, Shin I-S, Yoon J-S. Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression. *Br J Psychiatry.* avr 2008;192(04):268-74.
 155. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MMB. Vitamin B12, Folate, and Homocysteine in Depression: The Rotterdam Study. *Am J Psychiatry.* déc 2002;159(12):2099-101.
 156. Young SN. Clinical nutrition: 3. The fuzzy boundary between nutrition and psychopharmacology. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 22 janv 2002;166(2):205-9.
 157. Papakostas GI, Cassiello CF, Iovieno N. Folates and S-Adenosylmethionine for Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry.* juill 2012;57(7):406-13.
 158. Mathew SJ, Lijffijt M. Neurometabolic Abnormalities in Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry.* janv 2017;174(1):3-5.
 159. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, Vazzana R, Bandinelli S, Guralnik JM, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depressive Symptoms in Older Women and Men. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 2010;95(7):3225-33.
 160. Eyles DW, Burne THJ, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol.* janv 2013;34(1):47-64.
 161. Berk M, Jacka F. Preventive strategies in depression: gathering evidence for risk factors and potential interventions. *Br J Psychiatry.* nov 2012;201(05):339-41.
 162. Hoogendijk WJG, Lips P, Dik MG, Deeg DJH, Beekman ATF, Penninx BWJH. Depression Is Associated With Decreased 25-Hydroxyvitamin D and Increased Parathyroid Hormone Levels in Older Adults. *Arch Gen Psychiatry.* 1 mai 2008;65(5):508.
 163. Cuomo A, Maina G, Bolognesi S, Rosso G, Beccarini Crescenzi B, Zanobini F, et al. Prevalence and Correlates of Vitamin D Deficiency in a Sample of 290 Inpatients With Mental Illness. *Front Psychiatry.* 29 mars 2019;10:167.
 164. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* févr 2013;202(02):100-7.
 165. Bahrami A, Mazloum SR, Maghsoudi S, Soleimani D, Khayyatzadeh SS, Arekhi S, et al. High Dose Vitamin D Supplementation Is Associated With a Reduction in Depression Score Among Adolescent Girls: A Nine-Week Follow-Up Study. *J Diet Suppl.* 4 mars 2018;15(2):173-82.
 166. Bertone-Johnson ER, Powers SI, Spangler L, Brunner RL, Michael YL, Larson JC, et al. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. *Am J Clin Nutr.* 1 oct 2011;94(4):1104-12.

167. Black LJ, Jacoby P, Allen KL, Trapp GS, Hart PH, Byrne SM, et al. Low vitamin D levels are associated with symptoms of depression in young adult males. *Aust N Z J Psychiatry*. mai 2014;48(5):464-71.
168. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, et al. Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Am J Psychiatry*. juin 2016;173(6):575-87.
169. Degner D. Vitamin D supplements: don't forget depression and cognitive impairment. *BMJ*. 30 déc 2016;i6711.
170. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Jacka FN, Dodd S, Nicholson G, et al. Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. mai 2011;198(05):357-64.
171. Li G, Mbuagbaw L, Samaan Z, Falavigna M, Zhang S, Adachi JD, et al. Efficacy of Vitamin D Supplementation in Depression in Adults: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2014;99(3):757-67.
172. Gowda U, Mutowo MP, Smith BJ, Wluka AE, Renzaho AMN. Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. mars 2015;31(3):421-9.
173. Erhard SM, Knitter S, Westphale R, Roll S, Keil T. Re: "Vitamin D supplementation to reduce depression in adults: Meta-analysis of randomized controlled trials." Gouda U et al., *Nutrition* 2015;31:421-429. *Nutrition*. juin 2017;38:94.
174. Joanna Kocot, Dorota Luchowska-Kocot, Małgorzata Kiełczykowska, Irena Musik, Jacek Kurzepa. Does Vitamin C Influence Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders? *Nutrients*. 27 juin 2017;9(7):659.
175. Amr M, El-Mogy A, Shams T, Vieira K, Lakhan SE. Efficacy of vitamin C as an adjunct to fluoxetine therapy in pediatric major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutr J [Internet]*. déc 2013 [cité 28 mars 2019];12(1). Disponible sur: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-12-31>
176. Thi Thu Nguyen T, Miyagi S, Tsujiguchi H, Kambayashi Y, Hara A, Nakamura H, et al. Association between Lower Intake of Minerals and Depressive Symptoms among Elderly Japanese Women but Not Men: Findings from Shika Study. *Nutrients*. 13 févr 2019;11(2):389.
177. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, Srivali N, Ungprasert P, Varothai N, et al. Hypomagnesaemia linked to depression: a systematic review and meta-analysis: Hypomagnesaemia linked to depression. *Intern Med J*. avr 2015;45(4):436-40.
178. Li Z, Wang W, Xin X, Song X, Zhang D. Association of total zinc, iron, copper and selenium intakes with depression in the US adults. *J Affect Disord*. mars 2018;228:68-74.
179. Swardfager W, Herrmann N, Mazereeuw G, Goldberger K, Harimoto T, Lanctôt KL. Zinc in Depression: A Meta-Analysis. *Biol Psychiatry*. déc 2013;74(12):872-8.
180. Nakamura M, Miura A, Nagahata T, Shibata Y, Okada E, Ojima T. Low Zinc, Copper, and Manganese Intake is Associated with Depression and Anxiety Symptoms in the Japanese Working Population: Findings from the Eating Habit and Well-Being Study. *Nutrients*. 15 avr 2019;11(4):847.
181. Vashum KP, McEvoy M, Milton AH, McElduff P, Hure A, Byles J, et al. Dietary zinc is associated with a lower incidence of depression: Findings from two

- Australian cohorts. *J Affect Disord.* sept 2014;166:249-57.
182. Lai J, Moxey A, Nowak G, Vashum K, Bailey K, McEvoy M. The efficacy of zinc supplementation in depression: Systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord.* janv 2012;136(1-2):e31-9.
 183. Jacka FN, Maes M, Pasco JA, Williams LJ, Berk M. Nutrient intakes and the common mental disorders in women. *J Affect Disord.* déc 2012;141(1):79-85.
 184. Sensi SL, Paoletti P, Koh J-Y, Aizenman E, Bush AI, Hershinkel M. The Neurophysiology and Pathology of Brain Zinc. *J Neurosci.* 9 nov 2011;31(45):16076-85.
 185. Jacka FN, Overland S, Stewart R, Tell GS, Bjelland I, Mykletun A. Association Between Magnesium Intake and Depression and Anxiety in Community-Dwelling Adults: The Hordaland Health Study. *Aust N Z J Psychiatry.* janv 2009;43(1):45-52.
 186. Sun C, Wang R, Li Z, Zhang D. Dietary magnesium intake and risk of depression. *J Affect Disord.* mars 2019;246:627-32.
 187. Rajizadeh A, Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani M, Dehghani A. Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium deficiency: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* mars 2017;35:56-60.
 188. Hidese S, Saito K, Asano S, Kunugi H. Association between iron-deficiency anemia and depression: A web-based Japanese investigation: Iron-deficiency anemia and depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* juill 2018;72(7):513-21.
 189. Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer H. Fatty acid composition in major depression: decreased ω 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20:4 ω 6:C20:5 ω 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J Affect Disord.* avr 1996;38(1):35-46.
 190. Almeida OP, Yeap BB, Hankey GJ, Golledge J, Flicker L. HDL cholesterol and the risk of depression over 5 years. *Mol Psychiatry.* juin 2014;19(6):637-8.
 191. Lin P-Y, Su K-P. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry.* juill 2007;68(7):1056-61.
 192. Larrieu T, Hilal LM, Fourrier C, De Smedt-Peyrusse V, Sans N, Capuron L, et al. Nutritional omega-3 modulates neuronal morphology in the prefrontal cortex along with depression-related behaviour through corticosterone secretion. *Transl Psychiatry.* sept 2014;4(9):e437-e437.
 193. Owen C, Rees A-M, Parker G. Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Acta Neuropsychiatr.* déc 2006;18(06):302.
 194. Sánchez-Villegas A, Verberne L, De Irala J, Ruíz-Canela M, Toledo E, Serra-Majem L, et al. Dietary Fat Intake and the Risk of Depression: The SUN Project. Brennan L, éditeur. *PLoS ONE.* 26 janv 2011;6(1):e16268.
 195. Colangelo LA, He K, Whooley MA, Daviglius ML, Liu K. Higher dietary intake of long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with depressive symptoms in women. *Nutrition.* oct 2009;25(10):1011-9.
 196. Sanchez-Villegas A, Henríquez P, Figueiras A, Ortuño F, Lahortiga F, Martínez-González MA. Long chain omega-3 fatty acids intake, fish consumption and mental disorders in the SUN cohort study. *Eur J Nutr.* sept 2007;46(6):337-46.

197. Su K-P, Huang S-Y, Chiu C-C, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* août 2003;13(4):267-71.
198. Grosso G, Micek A, Marventano S, Castellano S, Mistretta A, Pajak A, et al. Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord.* nov 2016;205:269-81.
199. Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids.* mars 1996;31 Suppl:S157-161.
200. Edwards R, Peet M, Shay J, Horrobin D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord.* mars 1998;48(2-3):149-55.
201. Hakkarainen R, Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Albanes D, Lönnqvist J. Is Low Dietary Intake of Omega-3 Fatty Acids Associated With Depression? *Am J Psychiatry.* mars 2004;161(3):567-9.
202. Murakami K, Mizoue T, Sasaki S, Ohta M, Sato M, Matsushita Y, et al. Dietary intake of folate, other B vitamins, and ω -3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults. *Nutrition.* févr 2008;24(2):140-7.
203. Rogers PJ, Appleton KM, Kessler D, Peters TJ, Gunnell D, Hayward RC, et al. No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial. *Br J Nutr [Internet].* févr 2008 [cité 6 mars 2019];99(02). Disponible sur: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114507801097
204. Appleton KM, Sallis HM, Perry R, Ness AR, Churchill R. ω -3 Fatty acids for major depressive disorder in adults: an abridged Cochrane review. *BMJ Open.* mars 2016;6(3):e010172.
205. Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Keshavarz SA, Hosseini M, Djazayeri A, Amini H, et al. Comparison of Therapeutic Effects of Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid and Fluoxetine, Separately and in Combination, in Major Depressive Disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* mars 2008;42(3):192-8.
206. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of Omega-3 Fatty Acid to Maintenance Medication Treatment for Recurrent Unipolar Depressive Disorder. *Am J Psychiatry.* mars 2002;159(3):477-9.
207. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry.* oct 2002;59(10):913-9.
208. Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Kertz B, Kim HFS, Puryear LJ. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid in the Treatment of Major Depression. *Am J Psychiatry.* mai 2003;160(5):996-8.
209. Arab L, Guo R, Elashoff D. Lower Depression Scores among Walnut Consumers in NHANES. *Nutrients.* 26 janv 2019;11(2):275.
210. Timonen M. Fish consumption and depression: the Northern Finland 1966 birth cohort study. *J Affect Disord [Internet].* 9 avr 2004 [cité 6 mars 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032704000771>
211. Jacka FN, Pasco JA, Williams LJ, Meyer BJ, Digger R, Berk M. Dietary intake of fish

- and PUFA, and clinical depressive and anxiety disorders in women. *Br J Nutr.* juin 2013;109(11):2059-66.
212. Matsuoka YJ, Sawada N, Mimura M, Shikimoto R, Nozaki S, Hamazaki K, et al. Dietary fish, n-3 polyunsaturated fatty acid consumption, and depression risk in Japan: a population-based prospective cohort study. *Transl Psychiatry.* 26 sept 2017;7(9):e1242.
213. Li F, Liu X, Zhang D. Fish consumption and risk of depression: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* mars 2016;70(3):299-304.
214. Sánchez-Villegas A, Álvarez-Pérez J, Toledo E, Salas-Salvadó J, Ortega-Azorín C, Zomeño M, et al. Seafood Consumption, Omega-3 Fatty Acids Intake, and Life-Time Prevalence of Depression in the PREDIMED-Plus Trial. *Nutrients.* 18 déc 2018;10(12):2000.
215. Suga H, Asakura K, Kobayashi S, Nojima M, Sasaki S. Association between habitual tryptophan intake and depressive symptoms in young and middle-aged women. *J Affect Disord.* avr 2018;231:44-50.
216. Dilin I. Prise en charge des troubles anxio-dépressifs à l'officine : intérêt et limites des adjuvants nutritionnels [sciences pharmaceutiques]. Université Grenoble Alpes; 2018.
217. Neumeister. Rapid tryptophan depletion in drug-free depressed patients with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry.* août 1997;154(8):1153-5.
218. Evans R, Moss S, Montoya CC. Clinical inquiries. Which nutritional therapies are safe and effective for depression? *J Fam Pract.* févr 2011;60(2):99-100, 100a-100c.
219. European Commision. EU Register of nutrition and health claims made on foods [Internet]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register.home
220. Bressa GM. S-adenosyl-l-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1994;154:7-14.
221. Agnoli A, Andreoli V, Casacchia M, Cerbo R. Effect of s-adenosyl-l-methionine (SAME) upon depressive symptoms. *J Psychiatr Res.* 1976;13(1):43-54.
222. Papakostas GI, Alpert JE, Fava M. S-adenosyl-methionine in depression: a comprehensive review of the literature. *Curr Psychiatry Rep.* déc 2003;5(6):460-6.
223. Sarris J, I. Papakostas G, Vitolo O, Fava M, Mischoulon D. S-adenosyl methionine (SAME) versus escitalopram and placebo in major depression RCT: Efficacy and effects of histamine and carnitine as moderators of response. *J Affect Disord.* août 2014;164:76-81.
224. Lichtenstein AH, Russell RM. Essential Nutrients: Food or Supplements?: Where Should the Emphasis Be? *JAMA.* 20 juill 2005;294(3):351.
225. Sarris J, Byrne GJ, Stough C, Bousman C, Mischoulon D, Murphy J, et al. Nutraceuticals for major depressive disorder- more is not merrier: An 8-week double-blind, randomised, controlled trial. *J Affect Disord.* févr 2019;245:1007-15.
226. Dinan TG, Cryan JF. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* nov 2015;18(6):552-8.
227. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology.* nov 2012;37(11):1885-95.
228. Rosenblat JD, McIntyre RS. Efficacy and tolerability of minocycline for

- depression: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Affect Disord.* févr 2018;227:219-25.
229. Fond G. Microbiote intestinal : un rôle potentiel dans les troubles psychiatriques majeurs Une revue qualitative systématique. Seconde partie : aspects thérapeutiques. 2016;12(1):17-21.
230. Schachter J, Martel J, Lin C-S, Chang C-J, Wu T-R, Lu C-C, et al. Effects of obesity on depression: A role for inflammation and the gut microbiota. *Brain Behav Immun.* mars 2018;69:1-8.
231. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev.* avr 2019;S0149763419300533.
232. Rios AC, Maurya PK, Pedrini M, Zeni-Graiff M, Asevedo E, Mansur RB, et al. Microbiota abnormalities and the therapeutic potential of probiotics in the treatment of mood disorders. *Rev Neurosci [Internet].* 26 janv 2017 [cité 5 mars 2019];28(7). Disponible sur: <http://www.degruyter.com/view/j/revneuro.2017.28.issue-7/revneuro-2017-0001/revneuro-2017-0001.xml>
233. 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.* déc 2008;43(2):164-74.
234. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci.* 20 sept 2011;108(38):16050-5.
235. Collins SM, Bercik P. Intestinal bacteria influence brain activity in healthy humans: Gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* juin 2013;10(6):326-7.
236. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun.* août 2015;48:258-64.
237. Cepeda MS, Katz EG, Blacketer C. Microbiome-Gut-Brain Axis: Probiotics and Their Association With Depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* janv 2017;29(1):39-44.
238. Nadeem I, Rahman MZ, Ad-Dab'bagh Y, Akhtar M. Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A narrative review evaluating systematic reviews: Probiotic effects on depressive symptoms. *Psychiatry Clin Neurosci [Internet].* 6 janv 2019 [cité 19 mars 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/pcn.12804>
239. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients [Internet].* 6 août 2016 [cité 11 nov 2017];8(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997396/>
240. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biol Psychiatry.* nov 2013;74(10):720-6.
241. Vlaini| Vlaini| J, uran J, Vlaini| T, Letizia Vukorep A. Probiotics as an Adjuvant Therapy in Major Depressive Disorder. *Curr Neuropharmacol.* 31 oct 2016;14(8):952-8.
242. Perez-Cornago A, Sanchez-Villegas A, Bes-Rastrollo M, Gea A, Molero P, Lahortiga-Ramos F, et al. Intake of High-Fat Yogurt, but Not of Low-Fat Yogurt or Prebiotics, Is Related to Lower Risk of

- Depression in Women of the SUN Cohort Study. *J Nutr.* sept 2016;146(9):1731-9.
243. Yu B, Zhu Q, Meng G, Gu Y, Zhang Q, Liu L, et al. Habitual yoghurt consumption and depressive symptoms in a general population study of 19,596 adults. *Eur J Nutr.* oct 2018;57(7):2621-8.
244. Aizawa E, Tsuji H, Asahara T, Takahashi T, Teraishi T, Yoshida S, et al. Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* sept 2016;202:254-7.
245. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* janv 2014;505(7484):559-63.
246. Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A High-Fat Diet Is Associated With Endotoxemia That Originates From the Gut. *Gastroenterology.* mai 2012;142(5):1100-1101.e2.
247. Moreira APB, Texeira TFS, Ferreira AB, do Carmo Gouveia Peluzio M, de Cássia Gonçalves Alfenas R. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br J Nutr.* sept 2012;108(05):801-9.
248. Dawson SL, Dash SR, Jacka FN. The Importance of Diet and Gut Health to the Treatment and Prevention of Mental Disorders. In: *International Review of Neurobiology* [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 9 avr 2019]. p. 325-46. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774216301428>
249. Taylor AM, Thompson SV, Edwards CG, Musaad SMA, Khan NA, Holscher HD. Associations among diet, the gastrointestinal microbiota, and negative emotional states in adults. *Nutr Neurosci.* 22 févr 2019;1-10.
250. Navarro A, Abasheva D, Martínez-González M, Ruiz-Estigarribia L, Martín-Calvo N, Sánchez-Villegas A, et al. Coffee Consumption and the Risk of Depression in a Middle-Aged Cohort: The SUN Project. *Nutrients.* 19 sept 2018;10(9):1333.
251. Guo X, Park Y, Freedman ND, Sinha R, Hollenbeck AR, Blair A, et al. Sweetened Beverages, Coffee, and Tea and Depression Risk among Older US Adults. Matsuoka Y, éditeur. *PLoS ONE.* 17 avr 2014;9(4):e94715.
252. Lucas M. Coffee, Caffeine, and Risk of Depression Among Women. *Arch Intern Med.* 26 sept 2011;171(17):1571.
253. Niu K, Hozawa A, Kuriyama S, Ebihara S, Guo H, Nakaya N, et al. Green tea consumption is associated with depressive symptoms in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 1 déc 2009;90(6):1615-22.
254. Pham NM, Nanri A, Kurotani K, Kuwahara K, Kume A, Sato M, et al. Green tea and coffee consumption is inversely associated with depressive symptoms in a Japanese working population. *Public Health Nutr.* mars 2014;17(03):625-33.
255. Kim J, Kim J. Green Tea, Coffee, and Caffeine Consumption Are Inversely Associated with Self-Report Lifetime Depression in the Korean Population. *Nutrients.* 1 sept 2018;10(9):1201.
256. Zhu W-L, Shi H-S, Wei Y-M, Wang S-J, Sun C-Y, Ding Z-B, et al. Green tea polyphenols produce antidepressant-like effects in adult mice. *Pharmacol Res.* janv 2012;65(1):74-80.
257. Hall S, Desbrow B, Anoopkumar-Dukie S, Davey AK, Arora D, McDermott C, et al. A review of the bioactivity of coffee, caffeine and key coffee constituents on inflammatory responses linked to depression. *Food Res Int.* oct 2015;76:626-36.

258. Selhub EM, Logan AC, Bested AC. Fermented foods, microbiota, and mental health: ancient practice meets nutritional psychiatry. *J Physiol Anthropol* [Internet]. déc 2014 [cité 19 mars 2019];33(1). Disponible sur: <https://jphysiolanthropol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1880-6805-33-2>
259. Kim B, Hong VM, Yang J, Hyun H, Im JJ, Hwang J, et al. A Review of Fermented Foods with Beneficial Effects on Brain and Cognitive Function. *Prev Nutr Food Sci*. 31 déc 2016;21(4):297-309.
260. Payne ME, Steck SE, George RR, Steffens DC. Fruit, Vegetable, and Antioxidant Intakes Are Lower in Older Adults with Depression. *J Acad Nutr Diet*. déc 2012;112(12):2022-7.
261. Wolniczak I, Cáceres-DelAguila JA, Maguiña JL, Bernabe-Ortiz A. Fruits and vegetables consumption and depressive symptoms: A population-based study in Peru. Hashimoto K, éditeur. *PLOS ONE*. 12 oct 2017;12(10):e0186379.
262. Hoare E, Hockey M, Ruusunen A, Jacka FN. Does Fruit and Vegetable Consumption During Adolescence Predict Adult Depression? A Longitudinal Study of US Adolescents. *Front Psychiatry* [Internet]. 13 nov 2018 [cité 9 mars 2019];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2018.00581/full>
263. Ribeiro SML, Malmstrom TK, Morley JE, Miller DK. Fruit and vegetable intake, physical activity, and depressive symptoms in the African American Health (AAH) study. *J Affect Disord*. oct 2017;220:31-7.
264. Tsai AC, Chang T-L, Chi S-H. Frequent consumption of vegetables predicts lower risk of depression in older Taiwanese – results of a prospective population-based study. *Public Health Nutr*. juin 2012;15(06):1087-92.
265. Tanaka M, Hashimoto K. Impact of consuming green and yellow vegetables on the depressive symptoms of junior and senior high school students in Japan. Yamasue H, éditeur. *PLOS ONE*. 7 févr 2019;14(2):e0211323.
266. McMartin SE, Jacka FN, Colman I. The association between fruit and vegetable consumption and mental health disorders: Evidence from five waves of a national survey of Canadians. *Prev Med*. mars 2013;56(3-4):225-30.
267. Chi S-H, Wang J-Y, Tsai AC. Combined association of leisure-time physical activity and fruit and vegetable consumption with depressive symptoms in older Taiwanese: Results of a national cohort study: Physical activity, diet and depression. *Geriatr Gerontol Int*. févr 2016;16(2):244-51.
268. Mhrshahi S, Dobson AJ, Mishra GD. Fruit and vegetable consumption and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-age women: results from the Australian longitudinal study on women's health. *Eur J Clin Nutr*. mai 2015;69(5):585-91.
269. Kingsbury M, Dupuis G, Jacka F, Roy-Gagnon M-H, McMartin SE, Colman I. Associations between fruit and vegetable consumption and depressive symptoms: evidence from a national Canadian longitudinal survey. *J Epidemiol Community Health*. févr 2016;70(2):155-61.
270. Liu X, Yan Y, Li F, Zhang D. Fruit and vegetable consumption and the risk of depression: A meta-analysis. *Nutrition*. mars 2016;32(3):296-302.
271. Saghafian F, Malmir H, Saneei P, Milajerdi A, Larijani B, Esmailzadeh A. Fruit and vegetable consumption and risk of depression: accumulative evidence from an updated systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Br J Nutr*. 28 mai 2018;119(10):1087-101.

272. Xia Y, Wang N, Yu B, Zhang Q, Liu L, Meng G, et al. Dietary patterns are associated with depressive symptoms among Chinese adults: a case-control study with propensity score matching. *Eur J Nutr.* déc 2017;56(8):2577-87.
273. Zhen L, Zhu J, Zhao X, Huang W, An Y, Li S, et al. The antidepressant-like effect of fisetin involves the serotonergic and noradrenergic system. *Behav Brain Res.* mars 2012;228(2):359-66.
274. Chang S-C, Cassidy A, Willett WC, Rimm EB, O'Reilly EJ, Okereke OI. Dietary flavonoid intake and risk of incident depression in midlife and older women. *Am J Clin Nutr.* 1 sept 2016;104(3):704-14.
275. Watzl B, Kulling SE, Möseneder J, Barth SW, Bub A. A 4-wk intervention with high intake of carotenoid-rich vegetables and fruit reduces plasma C-reactive protein in healthy, nonsmoking men. *Am J Clin Nutr.* 1 nov 2005;82(5):1052-8.
276. Pathak L, Agrawal Y, Dhir A. Natural polyphenols in the management of major depression. *Expert Opin Investig Drugs.* nov 2013;22(7):863-80.
277. Rucklidge JJ, Johnstone J, Kaplan BJ. Edited by Kiriakos Xenitidis and Colin Campbell. *Br J Psychiatry.* août 2013;203(02):154.
278. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr.* 1 janv 2001;73(1):1-2.
279. Rahe C, Unrath M, Berger K. Dietary patterns and the risk of depression in adults: a systematic review of observational studies. *Eur J Nutr.* juin 2014;53(4):997-1013.
280. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol.* févr 2002;13(1):3-9.
281. Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, Azadbakht L, Keshteli AH, Afshar H, Feizi A, et al. Do patterns of nutrient intake predict self-reported anxiety, depression and psychological distress in adults? SEPAHAN study. *Clin Nutr [Internet].* févr 2018 [cité 5 mars 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561418300657>
282. Sanchez-Villegas A, Martínez-González MA. Diet, a new target to prevent depression? *BMC Med [Internet].* déc 2013 [cité 29 mars 2019];11(1). Disponible sur: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-3>
283. Sanhueza C, Ryan L, Foxcroft DR. Diet and the risk of unipolar depression in adults: systematic review of cohort studies. *J Hum Nutr Diet.* 1 févr 2013;26(1):56-70.
284. Akbaraly TN, Sabia S, Shipley MJ, Batty GD, Kivimaki M. Adherence to healthy dietary guidelines and future depressive symptoms: evidence for sex differentials in the Whitehall II study. *Am J Clin Nutr.* 1 févr 2013;97(2):419-27.
285. Chocano-Bedoya PO, O'Reilly EJ, Lucas M, Mirzaei F, Okereke OI, Fung TT, et al. Prospective study on long-term dietary patterns and incident depression in middle-aged and older women. *Am J Clin Nutr.* 1 sept 2013;98(3):813-20.
286. Elstgeest LEM, Visser M, Penninx BWJH, Colpo M, Bandinelli S, Brouwer IA. Bidirectional associations between food groups and depressive symptoms: longitudinal findings from the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study. *Br J Nutr.* févr 2019;121(04):439-50.
287. Gregorio MJ, Rodrigues AM, Eusébio M, Sousa RD, Dias S, André B, et al. Dietary Patterns Characterized by High Meat Consumption Are Associated with Other Unhealthy Life Styles and Depression Symptoms. *Front Nutr [Internet].* 14 juin 2017 [cité 5 mars 2019];4. Disponible sur:

- <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnut.2017.00025/full>
288. Kuczmarski MF, Cremer Sees A, Hotchkiss L, Cotugna N, Evans MK, Zonderman AB. Higher Healthy Eating Index-2005 Scores Associated with Reduced Symptoms of Depression in an Urban Population: Findings from the Healthy Aging in Neighborhoods of Diversity Across the Life Span (HANDLS) Study. *J Am Diet Assoc.* mars 2010;110(3):383-9.
289. Le Port A, Gueguen A, Kesse-Guyot E, Melchior M, Lemogne C, Nabi H, et al. Association between Dietary Patterns and Depressive Symptoms Over Time: A 10-Year Follow-Up Study of the GAZEL Cohort. *Sun Q, éditeur. PLoS ONE.* 12 déc 2012;7(12):e51593.
290. Adjibade M, Lemogne C, Julia C, Hercberg S, Galan P, Assmann KE, et al. Prospective association between combined healthy lifestyles and risk of depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *J Affect Disord.* oct 2018;238:554-62.
291. Recchia D, Baghdadli A, Lassale C, Brunner E, Verdier J-M, Kivimäki M, et al. Associations between long-term adherence to healthy diet and recurrent depressive symptoms in Whitehall II Study. *Eur J Nutr [Internet].* 13 avr 2019 [cité 24 avr 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00394-019-01964-z>
292. Khalid S, Williams CM, Reynolds SA. Is there an association between diet and depression in children and adolescents? A systematic review. *Br J Nutr.* déc 2016;116(12):2097-108.
293. Dipnall JF, Pasco JA, Meyer D, Berk M, Williams LJ, Dodd S, et al. The association between dietary patterns, diabetes and depression. *J Affect Disord.* mars 2015;174:215-24.
294. Furihata R, Konno C, Suzuki M, Takahashi S, Kaneita Y, Ohida T, et al. Unhealthy lifestyle factors and depressive symptoms: A Japanese general adult population survey. *J Affect Disord.* juill 2018;234:156-61.
295. Jacka FN, Kremer PJ, Berk M, de Silva-Sanigorski AM, Moodie M, Leslie ER, et al. A Prospective Study of Diet Quality and Mental Health in Adolescents. *Scott JG, éditeur. PLoS ONE.* 21 sept 2011;6(9):e24805.
296. Jacka FN, Kremer PJ, Leslie ER, Berk M, Patton GC, Toumbourou JW, et al. Associations Between Diet Quality and Depressed Mood in Adolescents: Results from the Australian Healthy Neighbourhoods Study. *Aust N Z J Psychiatry.* mai 2010;44(5):435-42.
297. Jacka FN, Mykletun A, Berk M, Bjelland I, Tell GS. The Association Between Habitual Diet Quality and the Common Mental Disorders in Community-Dwelling Adults: The Hordaland Health Study. *Psychosom Med.* juill 2011;73(6):483-90.
298. Khayyat-zadeh SS, Shafiee M, Far PE, Ziaee SS, Bagherniya M, Ebrahimi S, et al. Adherence to a healthy dietary pattern is associated with less severe depressive symptoms among adolescent girls. *Psychiatry Res.* févr 2019;272:467-73.
299. Huddy RL, Torres SJ, Milte CM, McNaughton SA, Teychenne M, Campbell KJ. Higher Adherence to the Australian Dietary Guidelines Is Associated with Better Mental Health Status among Australian Adult First-Time Mothers. *J Acad Nutr Diet.* sept 2016;116(9):1406-12.
300. Liu C, Xie B, Chou C-P, Koprowski C, Zhou D, Palmer P, et al. Perceived stress, depression and food consumption frequency in the college students of China seven cities. *Physiol Behav.* nov 2007;92(4):748-54.

301. Miki T, Eguchi M, Akter S, Kochi T, Kuwahara K, Kashino I, et al. Longitudinal adherence to a dietary pattern and risk of depressive symptoms: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition*. avr 2018;48:48-54.
302. Nanri A, Kimura Y, Matsushita Y, Ohta M, Sato M, Mishima N, et al. Dietary patterns and depressive symptoms among Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr*. août 2010;64(8):832-9.
303. Oddy WH, Allen KL, Trapp GSA, Ambrosini GL, Black LJ, Huang R-C, et al. Dietary patterns, body mass index and inflammation: Pathways to depression and mental health problems in adolescents. *Brain Behav Immun*. mars 2018;69:428-39.
304. Ruusunen A, Lehto SM, Mursu J, Tolmunen T, Tuomainen T-P, Kauhanen J, et al. Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *J Affect Disord*. avr 2014;159:1-6.
305. Sakai H, Murakami K, Kobayashi S, Suga H, Sasaki S, the Three-generation Study of Women on Diets and Health Study Group. Food-based diet quality score in relation to depressive symptoms in young and middle-aged Japanese women. *Br J Nutr*. juin 2017;117(12):1674-81.
306. Wang C-J, Yang T-F, Wang G-S, Zhao Y-Y, Yang L-J, Bi B-N. Association between dietary patterns and depressive symptoms among middle-aged adults in China in 2016–2017. *Psychiatry Res*. févr 2018;260:123-9.
307. Heidari Z, Feizi A, Roohafza H, Rabiei K, Sarrafzadegan N. Are dietary patterns differently associated with differentiated levels of mental health problems? Results from a large cross-sectional study among Iranian manufacturing employees. *BMJ Open*. janv 2019;9(1):e020083.
308. Molendijk M, Molero P, Ortuño Sánchez-Pedreño F, Van der Does W, Angel Martínez-González M. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *J Affect Disord*. janv 2018;226:346-54.
309. Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr*. 1 janv 2014;99(1):181-97.
310. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Kaneda A, Tsuruga K, Iwane K, et al. No association between dietary patterns and depressive symptoms among a community-dwelling population in Japan. *Ann Gen Psychiatry*. 2012;11(1):24.
311. Vermeulen E, Stronks K, Visser M, Brouwer IA, Snijder MB, Mocking RJT, et al. Dietary pattern derived by reduced rank regression and depressive symptoms in a multi-ethnic population: the HELIUS study. *Eur J Clin Nutr*. août 2017;71(8):987-94.
312. Quirk SE, Williams LJ, O'Neil A, Pasco JA, Jacka FN, Housden S, et al. The association between diet quality, dietary patterns and depression in adults: a systematic review. *BMC Psychiatry* [Internet]. déc 2013 [cité 29 mars 2019];13(1). Disponible sur: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-13-175>
313. O'Neil A, Quirk SE, Housden S, Brennan SL, Williams LJ, Pasco JA, et al. Relationship Between Diet and Mental Health in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Am J Public Health*. oct 2014;104(10):e31-42.
314. Oddy WH, Robinson M, Ambrosini GL, O'Sullivan TA, de Klerk NH, Beilin LJ, et al. The association between dietary patterns

- and mental health in early adolescence. *Prev Med.* juill 2009;49(1):39-44.
315. Oellingrath IM, Svendsen MV, Hestetun I. Eating patterns and mental health problems in early adolescence – a cross-sectional study of 12–13-year-old Norwegian schoolchildren. *Public Health Nutr.* nov 2014;17(11):2554-62.
316. O’Neil A, Itsiopoulos C, Skouteris H, Opie RS, McPhie S, Hill B, et al. Preventing mental health problems in offspring by targeting dietary intake of pregnant women. *BMC Med [Internet]*. déc 2014 [cité 5 mars 2019];12(1). Disponible sur: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0208-0>
317. Nanri A, Mizoue T, Poudel-Tandukar K, Noda M, Kato M, Kurotani K, et al. Dietary patterns and suicide in Japanese adults: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Br J Psychiatry.* déc 2013;203(06):422-7.
318. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, Butterworth P. Dietary Patterns and Depressive Symptoms over Time: Examining the Relationships with Socioeconomic Position, Health Behaviours and Cardiovascular Risk. Chavatte-Palmer P, éditeur. *PLoS ONE.* 29 janv 2014;9(1):e87657.
319. Sánchez-Villegas A, Toledo E, de Irala J, Ruiz-Canela M, Pla-Vidal J, Martínez-González MA. Fast-food and commercial baked goods consumption and the risk of depression. *Public Health Nutr.* mars 2012;15(03):424-32.
320. Sanchez-Villegas A, Zazpe I, Santiago S, Perez-Cornago A, Martinez-Gonzalez MA, Lahortiga-Ramos F. Added sugars and sugar-sweetened beverage consumption, dietary carbohydrate index and depression risk in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *Br J Nutr.* janv 2018;119(02):211-21.
321. Jacka FN, Pasco JA, Mykletun A, Williams LJ, Hodge AM, O’Reilly SL, et al. Association of Western and Traditional Diets With Depression and Anxiety in Women. *Am J Psychiatry.* mars 2010;167(3):305-11.
322. Li Y, Lv M-R, Wei Y-J, Sun L, Zhang J-X, Zhang H-G, et al. Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* juill 2017;253:373-82.
323. Adjibade M, Julia C, Allès B, Touvier M, Lemogne C, Srour B, et al. Prospective association between ultra-processed food consumption and incident depressive symptoms in the French NutriNet-Santé cohort. *BMC Med.* déc 2019;17(1):78.
324. Beezhold BL, Johnston CS. Restriction of meat, fish, and poultry in omnivores improves mood: A pilot randomized controlled trial. *Nutr J [Internet]*. déc 2012 [cité 11 mars 2019];11(1). Disponible sur: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-11-9>
325. Hibbeln JR, Northstone K, Evans J, Golding J. Vegetarian diets and depressive symptoms among men. *J Affect Disord.* janv 2018;225:13-7.
326. Li X, Cao H, Xie S, Li K, Tao F, Yang L, et al. Adhering to a vegetarian diet may create a greater risk of depressive symptoms in the elderly male Chinese population. *J Affect Disord.* janv 2019;243:182-7.
327. Matta J, Czernichow S, Kesse-Guyot E, Hoertel N, Limosin F, Goldberg M, et al. Depressive Symptoms and Vegetarian Diets: Results from the Constances Cohort. *Nutrients.* 6 nov 2018;10(11):1695.
328. Jacka FN, Pasco JA, Williams LJ, Mann N, Hodge A, Brazionis L, et al. Red Meat Consumption and Mood and Anxiety Disorders. *Psychother Psychosom.* 2012;81(3):196-8.

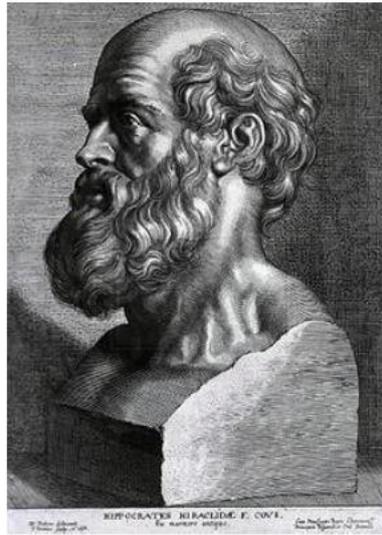
329. Zhang Y, Yang Y, Xie M, Ding X, Li H, Liu Z, et al. Is meat consumption associated with depression? A meta-analysis of observational studies. *BMC Psychiatry* [Internet]. déc 2017 [cité 11 mars 2019];17(1). Disponible sur: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-017-1540-7>
330. Sanchez-Villegas A, Henríquez P, Bes-Rastrollo M, Doreste J. Mediterranean diet and depression. *Public Health Nutr* [Internet]. déc 2006 [cité 12 mars 2019];9(8A). Disponible sur: http://www.journals.cambridge.org/abstr act_S1368980007668578
331. Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodríguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Majem LS, et al. Association of the Mediterranean Dietary Pattern With the Incidence of Depression: The Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra Follow-up (SUN) Cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 1 oct 2009;66(10):1090.
332. Fresán U, Bes-Rastrollo M, Segovia-Siapco G, Sanchez-Villegas A, Lahortiga F, de la Rosa P-A, et al. Does the MIND diet decrease depression risk? A comparison with Mediterranean diet in the SUN cohort. *Eur J Nutr* [Internet]. 7 mars 2018 [cité 12 mars 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00394-018-1653-x>
333. Sanchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: the PREDIMED randomized trial. *BMC Med* [Internet]. déc 2013 [cité 12 mars 2019];11(1). Disponible sur: <http://bmcm medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-208>
334. Sanchez-Villegas A, Galbete C, Martínez-González MÁ, Martínez JA, Razquin C, Salas-Salvadó J, et al. The effect of the Mediterranean diet on plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels: The PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *Nutr Neurosci*. sept 2011;14(5):195-201.
335. Adjibade M, Assmann KE, Andreeva VA, Lemogne C, Hercberg S, Galan P, et al. Prospective association between adherence to the Mediterranean diet and risk of depressive symptoms in the French SU.VI.MAX cohort. *Eur J Nutr*. avr 2018;57(3):1225-35.
336. Masana MF, Haro JM, Mariolis A, Piscopo S, Valacchi G, Bountziouka V, et al. Mediterranean diet and depression among older individuals: The multinational MEDIS study. *Exp Gerontol*. sept 2018;110:67-72.
337. Hodge A, Almeida OP, English DR, Giles GG, Flicker L. Patterns of dietary intake and psychological distress in older Australians: benefits not just from a Mediterranean diet. *Int Psychogeriatr*. mars 2013;25(03):456-66.
338. McMillan L, Owen L, Kras M, Scholey A. Behavioural effects of a 10-day Mediterranean diet. Results from a pilot study evaluating mood and cognitive performance. *Appetite*. févr 2011;56(1):143-7.
339. Rienks J, Dobson AJ, Mishra GD. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr*. janv 2013;67(1):75-82.
340. Skarupski KA, Tangney CC, Li H, Evans DA, Morris MC. Mediterranean diet and depressive symptoms among older adults over time. *J Nutr Health Aging*. mai 2013;17(5):441-5.
341. Molendijk M, Molero P, Ortuño Sánchez-Pedreño F, Van der Does W, Angel Martínez-González M. Diet quality and depression risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of

- prospective studies. *J Affect Disord.* janv 2018;226:346-54.
342. Muñoz M-A, Fíto M, Marrugat J, Covas M-I, Schröder H. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health. *Br J Nutr.* juin 2009;101(12):1821.
343. Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. *Proc Nutr Soc.* nov 2017;76(04):427-36.
344. Shafiei F, Salari-Moghaddam A, Larijani B, Esmailzadeh A. Adherence to the Mediterranean diet and risk of depression: a systematic review and updated meta-analysis of observational studies. *Nutr Rev.* 1 avr 2019;77(4):230-9.
345. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A. Food patterns and the prevention of depression. *Proc Nutr Soc.* mai 2016;75(02):139-46.
346. Açık M, Çakiroğlu FP. Evaluating the Relationship between Inflammatory Load of a Diet and Depression in Young Adults. *Ecol Food Nutr.* 15 avr 2019;1-13.
347. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry* [Internet]. 26 sept 2018 [cité 9 déc 2018]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41380-018-0237-8>
348. Sánchez-Villegas A, Cabrera-Suárez B, Molero P, González-Pinto A, Chiclana-Actis C, Cabrera C, et al. Preventing the recurrence of depression with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil. The PREDI-DEP trial: study protocol. *BMC Psychiatry* [Internet]. déc 2019 [cité 12 mars 2019];19(1). Disponible sur: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-019-2036-4>
349. Perveen T, Hashmi BM, Haider S, Tabassum S, Saleem S, Siddiqui MA. Role of Monoaminergic System in the Etiology of Olive Oil Induced Antidepressant and Anxiolytic Effects in Rats. *ISRN Pharmacol.* 2013;2013:1-5.
350. Stahl ST, Albert SM, Dew MA, Lockovich MH, Reynolds CF. Coaching in Healthy Dietary Practices in At-Risk Older Adults: A Case of Indicated Depression Prevention. *Am J Psychiatry.* mai 2014;171(5):499-505.
351. Reynolds CF, Thomas SB, Morse JQ, Anderson SJ, Albert S, Dew MA, et al. Early Intervention to Preempt Major Depression Among Older Black and White Adults. *Psychiatr Serv.* juin 2014;65(6):765-73.
352. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med* [Internet]. déc 2017 [cité 8 avr 2018];15(1). Disponible sur: <http://bmcm medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0791-y>
353. Opie RS, O'Neil A, Jacka FN, Pizzinga J, Itsiopoulos C. A modified Mediterranean dietary intervention for adults with major depression: Dietary protocol and feasibility data from the SMILES trial. *Nutr Neurosci.* 9 août 2018;21(7):487-501.
354. Jacka FN, O'Neil A, Itsiopoulos C, Opie R, Cotton S, Mohebbi M, et al. The SMILES trial: an important first step. *BMC Med* [Internet]. déc 2018 [cité 29 mars 2019];16(1). Disponible sur: <https://bmcm medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-018-1228-y>
355. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, et al. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial

- (HELFIMED). *Nutr Neurosci*. 7 déc 2017;1-14.
356. Forsyth A, Deane FP, Williams P. A lifestyle intervention for primary care patients with depression and anxiety: A randomised controlled trial. *Psychiatry Res*. déc 2015;230(2):537-44.
357. Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Solmi M, et al. The effects of dietary improvement on symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med*. févr 2019;1.
358. Segal L, Twizeyemariya A, Zarnowiecki D, Niyonsenga T, Bogomolova S, Wilson A, et al. Cost effectiveness and cost-utility analysis of a group-based diet intervention for treating major depression – the HELFIMED trial. *Nutr Neurosci*. 20 déc 2018;1-9.
359. Chatterton ML, Mihalopoulos C, O’Neil A, Itsiopoulos C, Opie R, Castle D, et al. Economic evaluation of a dietary intervention for adults with major depression (the “SMILES” trial). *BMC Public Health* [Internet]. déc 2018 [cité 11 mars 2019];18(1). Disponible sur: <https://bmcpubhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-018-5504-8>
360. Bot M, Brouwer IA, Roca M, Kohls E, Penninx BWJH, Watkins E, et al. Effect of Multinutrient Supplementation and Food-Related Behavioral Activation Therapy on Prevention of Major Depressive Disorder Among Overweight or Obese Adults With Subsyndromal Depressive Symptoms: The MoodFOOD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 5 mars 2019;321(9):858.
361. Melanson KJ. Nutrition Review: Relationships of Nutrition With Depression and Anxiety. *Am J Lifestyle Med*. mai 2007;1(3):171-4.
362. Olivan-Blázquez B, Montero-Marin J, García-Toro M, Vicens-Pons E, Serrano-Ripoll MJ, Castro-Gracia A, et al. Facilitators and barriers to modifying dietary and hygiene behaviours as adjuvant treatment in patients with depression in primary care: a qualitative study. *BMC Psychiatry*. déc 2018;18(1):205.
363. Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, et al. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutr Neurosci*. 16 mars 2017;20(3):161-71.
364. LaChance LR, Ramsey D. Antidepressant foods: An evidence-based nutrient profiling system for depression. *World J Psychiatry*. 20 sept 2018;8(3):97-104.
365. Dinan TG, Stanton C, Long-Smith C, Kennedy P, Cryan JF, Cowan CSM, et al. Feeding melancholic microbes: MyNewGut recommendations on diet and mood. *Clin Nutr* [Internet]. nov 2018 [cité 17 mars 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561418325433>
366. García-Toro M, Ibarra O, Gili M, Serrano MJ, Oliván B, Vicens E, et al. Four hygienic-dietary recommendations as add-on treatment in depression. *J Affect Disord*. oct 2012;140(2):200-3.
367. Sarris J, O’Neil A, Coulson CE, Schweitzer I, Berk M. Lifestyle medicine for depression. *BMC Psychiatry* [Internet]. déc 2014 [cité 30 mars 2019];14(1). Disponible sur: <http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-14-107>
368. Gomez-Gomez I, Motrico E, Moreno-Peral P, Rigabert A, Conejo-Cerón S, Ortega-Calvo M, et al. Effectiveness of complex multiple-risk lifestyle interventions in reducing symptoms of depression: a study protocol for a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. mars 2019;9(3):e026842.

369. Berk M, Jacka FN. Diet and Depression—From Confirmation to Implementation. *JAMA*. 5 mars 2019;321(9):842.

370. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, et al. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry*. mars 2015;2(3):271-4.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

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

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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