

# Intégrer biologiquement la micronutrition

**L'efficacité réelle des antidépresseurs est aujourd'hui controversée et notamment celles de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Sans remettre en question le bien-fondé de l'approche pharmacologique, nous posons la question au cours de cet article des causes de résistance ou de moindre efficacité de cette classe pharmacologique et proposons des voies d'exploration permettant d'optimiser la réponse thérapeutique. Cette réflexion prend place dans une démarche intégrative où différentes dimensions de cette pathologie doivent être abordées.**



**Même avec la pilule du bonheur tout n'est pas rose !**

Le constat de la prise en charge des troubles dépressifs majeurs en France et en Belgique est tout à fait alarmant. Il existe un véritable paradoxe se résumant ainsi : à la fois une surconsommation et une sur-prescription des psychotropes et paradoxalement un sous-diagnostic et une sous-évaluation des troubles dépressifs majeurs dans la population.

Les Français et les Belges ont le triste privilège d'être les champions du monde de la prescription des psychotropes ! Il y a plusieurs décennies déjà, le Pr Zarifian s'en alarmait et proposait une modification de la prise en charge des troubles de l'humeur afin de réduire la prescription des antidépresseurs. Le rapport parlementaire de M. Briot rappelle en 2008 cet état de fait et évoque des solutions alternatives pour réduire cette surconsommation. Toutefois, nous ne pouvons que déplorer la place minoritaire réservée à une approche nutritionnelle parmi les propositions de ce rapport.

L'autre facette du paradoxe réside dans une difficulté du médecin à savoir reconnaître un trouble de l'humeur parfois masqué, se présentant bien souvent à travers une symptomatologie complexe, parfois uniquement somatique. Selon l'Affsaps, seulement une prescription d'antidé-

presseur sur deux était adaptée et bien ciblée pour un trouble dépressif réel. Cela signifie que pour 50 % d'entre elles, la molécule est tout à fait inadaptée et le diagnostic erroné. La mise à disposition pour le médecin clinicien de grille de lecture clinique, de questionnaires d'évaluation et des nouveaux outils biologiques tels que les dosages de biologie nutritionnelle ou le *Brainscreen* devraient permettre une meilleure prise en charge des troubles de l'humeur.

## **Efficacité relative versus placebo**

Au cours de ces 20 dernières années, de très nombreuses publications ont évalué l'effet des IRS vs le placebo. Pour le grand public mais également le corps médical, les données de ces études étaient mal connues ou en tout cas mal perçues. En effet, les IRS jouissaient d'une réputation de molécules très actives. Cependant, la réalité est tout en nuances. L'ensemble des analyses dont nous disposons au cours de ces dernières années montraient une efficacité des IRS de l'ordre de 50 % dans les meilleures études contre 30-35 % pour le placebo. Dans la moyenne des études, le delta de différence entre les deux molécules (IRS et placebo) était de l'ordre de 10 à 12 %. Dès lors, on peut s'interroger sur deux éléments : D'une part, le faible taux de réponse dans le meilleur des cas : si un patient sur deux ne répond pas aux IRS, cela laisse entendre que plus d'un patient dépressif sur deux ne répond pas aux

traitements dépresseurs IRS. Les données de l'Affsaps en 2008 rappellent qu'il n'existe aucun effet antidépresseur démontré des IRS pour les dépressions modérées, c'est-à-dire celles qui occupent 80 % des cabinets de médecins généralistes ! Seules les formes sévères des dépressions majeures répondent aux traitements dans les essais cliniques. Selon l'EBM (évidence based médecine) seules les dépressions majeures sévères avec des scores très élevés aux échelles cliniques pourraient bénéficier d'un effet favorable des IRS. D'autre part, le faible écart constaté entre médicaments et placebos dans les dépressions majeures sévères doit être confronté au coût des traitements, aux effets secondaires mais également à l'abandon d'autres voies thérapeutiques éventuelles.

La méta-analyse conduite par le professeur Kirsch (*Kirsch et Al ; plos Med en 2008*) a repris l'ensemble des données publiées et non publiées pour les quatre principales molécules IRS sur le marché. C'est un pavé dans la mare ! En effet, il démontre qu'il n'existe aucune différence significative entre le placebo et l'antidépresseur pour les dépressions légères à modérées. L'effet thérapeutique supérieur au placebo n'apparaît que pour les dépressions majeures sévères (score de Hamilton supérieur à 21, voire 28 !). Ce type de dépression majeure très intense ne se →

## **QU'EST-CE QU'UN ÉPISODE DÉPRESSIF MAJEUR ?**

Selon les documents de l'INPES (Institut national pour l'éducation et la prévention de la santé) : « L'épisode dépressif majeur ou EDM se caractérise par une « humeur dépressive » (pessimisme et vision négative de l'existence, de soi-même, de l'avenir) ou une perte d'intérêt ou de plaisir généralisée pendant au moins deux semaines consécutives, et ce pratiquement toute la journée et presque chaque jour. L'EDM est avéré si, durant cette période, apparaissent aussi plusieurs (au moins quatre) symptômes, tels qu'une fatigue, un ralentissement psychomoteur, un changement d'appétit ou de poids, une insomnie, des difficultés à se concentrer ou à prendre des décisions, des idées de dévalorisation ou de culpabilité et des idées de mort récurrentes ou des tentatives de suicide, et qu'ils entraînent une perturbation des activités habituelles. »

# Intégrer biologiquement la micronutrition

rencontre que rarement dans les cabinets de médecine générale. De plus, lorsque la différence apparaît entre le placebo et l'antidépresseur, elle n'est que très peu significative. Elle est de l'ordre de trois points sur une échelle qui en comporte 50.

## RÉSISTANCE, ÉCHAPPEMENT ET CHRONICITÉ

Pourquoi les antidépresseurs ne marchent-ils pas ? En fait, la question serait davantage comment optimiser l'efficacité de ces molécules chez l'homme. Quel est le contexte pouvant expliquer l'absence d'efficacité ou la moindre efficacité de ces molécules pourtant pharmacologiquement actives. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées :

### La résistance au traitement

Elle concerne, nous l'avons vu, entre 50 et 80 % des patients dépressifs que l'on pourrait classer dans les "mauvais répondants" aux IRS.

### L'échappement aux traitements

Il se manifeste par une période de réponse favorable aux IRS suivie au bout de quelques semaines ou de quelques mois d'une rechute, d'un échappement thérapeutique.

### La chronicité

Ceci est un vrai problème de fond. Elle concerne les patients qui font régulièrement depuis des années plusieurs cures d'antidépresseurs qui peuvent s'avérer efficaces transitoirement mais qui s'accompagnent irrémédiablement d'une rechute à l'arrêt des traitements. Certains patients sont d'ailleurs sous traitement psychotrope en continu sans toutefois bénéficier d'un réel bien-être ni de critères de guérison clinique.

## LES CAUSES NUTRITIONNELLES DE RÉSISTANCE

La résistance aux antidépresseurs se manifeste par une inefficacité clinique après quatre semaines de traitement. Nous l'avons vu, elle concerne 50 à 80 % de la population dépressive. Hormis un mauvais diagnostic, le patient est en droit d'attendre une guérison clinique de son trouble à un mois. Certaines déficiences ou déséquilibres nutritionnelles peuvent en être la cause.



## Défaut de synthèse en neurotransmetteur

L'antidépresseur IRS agit en inhibant la recapture de la sérotonine libérée dans la synapse. L'IRS ne favorisant pas directement cette synthèse, pour être efficace, encore faut-il que l'organisme soit en mesure de fabriquer lui-même cette sérotonine. Or nous savons que la sérotonine est synthétisée à partir d'une chaîne métabolique complexe dans laquelle la nutrition joue un rôle majeur. Il existe trois étapes pouvant être des "maillons faibles" dans cette biosynthèse.

La première étape concerne la matière première à partir de laquelle le neurotransmetteur est fabriqué. Dans ce cas, il s'agit d'un acide aminé essentiel le tryptophane. Ce dernier est fréquemment le parent pauvre de la nutrition humaine et se trouve assez fréquemment déficitaire au niveau cérébral. Face à une résistance aux antidépresseurs ou plus fréquemment encore un échappement aux antidépresseurs, un apport d'acides aminés tryptophane à hauteur de 150 mg à 400 mg/jour ou encore une protéine riche en tryptophane telle que l'albumine issue du petit lait permet une réelle nutrition fonctionnelle du cerveau. Chez l'animal comme chez l'homme cet apport est suivi dans les deux heures une élévation de la production de sérotonine intracérébrale.

L'évaluation biologique de l'activité des neurotransmetteurs peut être faite avec la mesure du 5HIA urinaire (profil des neurotransmetteurs, Brainscreen) ou évalué également par le

taux de la prolactine plasmatique. Une telle évaluation permet chez des patients résistants de modifier le traitement en cours et de prescrire le cas échéant du tryptophane ou de l'albumine.

La seconde étape limitante très fréquente concerne les cofacteurs indispensables pour synthétiser la sérotonine. Parmi les cofacteurs connus, le fer est certainement le plus important. Toute diminution de la teneur en fer de l'organisme s'accompagne d'un ralentissement de la synthèse des neurotransmetteurs. Ceci est vrai pour la sérotonine mais également pour d'autres neurotransmetteurs tels que la dopamine. Rappelons que la HAS (haute autorité de santé) considère que le taux de fer évalué par le dosage de la ferritine dans les syndromes d'insuffisance de dopamine (syndrome des jambes sans repos) doit être supérieur à 50 nanogrammes/ml.

Dans le syndrome dépressif du type sérotoninergique, il en va de même. Ce facteur limitant pourrait expliquer la plus grande prévalence des troubles dépressifs chez la femme par rapport à l'homme (ratio de 2/1).

Le dosage de la ferritine devrait être un préalable indispensable et incontournable à toute prise en charge de patients dépressifs plus particulièrement chez les femmes et les enfants.

Le troisième facteur limitant moins connu est la capacité de réaliser une méthylation. En effet, la synthèse des neurotransmetteurs nécessite un apport d'un groupement chimique méthyle. Cette capacité de méthylation de l'organisme peut être évaluée

par le dosage de l'homocystéine. Lorsque celle-ci s'élève, la méthylation est entravée. Une corrélation forte existe entre la valeur de l'homocystéine et le risque de dépression chez l'adulte et chez l'enfant. La valeur de l'homocystéine est directement associée au taux de vitamine B9 ou folates dans l'organisme. Il a été démontré qu'une faible valeur en vitamine B9 était associée à une plus grande prévalence de la dépression. Plus récemment, la corrélation entre le statut en vitamine B9 et la résistance au traitement antidépresseur IRS a été établie. Selon la teneur en folates de l'organisme, nous pouvons prédire la résistance aux IRS. Les patients ayant un taux de folates bas ne peuvent espérer qu'au maximum 20 % de "bons répondeurs" alors que les patients ayant des taux de folates élevés et présentant des dépressions majeures vont être des "bons répondeurs". De plus, la prescription de vitamines B9 aux patients résistants permet d'améliorer et d'optimiser la réponse thérapeutique.

Le dosage préalable des folates et la correction personnalisée et adaptée en vitamine B9 permet d'optimiser de façon très efficace les molécules antidépresseurs.

#### **Mauvaise neurotransmission**

Il est possible que les IRS n'agissent pas non pas parce qu'ils sont mal synthétisés mais parce que les récepteurs (les boîtes aux lettres) sont inefficaces. Ces récepteurs post-synaptiques sont fortement dépendants de la qualité des membranes et de leur teneur en acides gras polyinsaturés. Il a été clairement démontré que la richesse en oméga 3 favorisait cette neurotransmission et l'activité des récepteurs (théorie des radeaux lipidiques).

De nombreuses études ont montré qu'une complémentation en acides gras oméga 3 riches en EPA potentialise les IRS. Les cohortes bénéficiant d'une complémentation en oméga 3 à hauteur de 1 g d'EPA en plus de l'IRS passent d'une efficacité de 50 % à 81 %. Le déficit en oméga 3 longue chaîne (EPA et DHA) est extrêmement fréquent et plus répandu encore dans la population dépressive.

Un dosage des acides gras membranaires peut permettre une évaluation du risque dépressif et une correction personnalisée et adaptée du déficit.

#### **LES CAUSES PHYSIOLOGIQUES SYSTÉMIQUES**

Au-delà de la neuronutrition et de la neurotransmission, il faudra savoir évoquer deux autres causes extrêmement fréquentes susceptibles d'entraver toute action thérapeutique qui serait centrée exclusivement sur une vision limitée au cerveau : il s'agit de la recherche des états inflammatoires de bas grade systémique et la recherche d'une hyperthermie habilitée intestinale sources d'endotoxines.

#### **Les états inflammatoires**

Tout foyer inflammatoire chronique est susceptible de déclencher à distance au niveau cérébral un bruit de fond inflammatoire appelé inflammation de bas grade au niveau des cellules gliales du cerveau. Celle-ci va dévier la synthèse de la sérotonine vers des voies métaboliques potentiellement neurotoxiques. La résolution des états inflammatoires de bas grade doit être envisagée pour lever des résistances aux antidépresseurs mais plus particulièrement encore au cours des états dépressifs chroniques ou récurrents.

La corrélation biologique avec le dosage de la CRP ultrasensible mais plus encore avec le ratio des acides gras oméga 6/oméga 3 ou encore du ratio AA/EPA a été bien démontré. Un tel dosage permet de traiter ce "petit caillou dans la chaussure" qui peut suffire à chroniciser le patient dans un état dépressif. La correction passe en général par un ajustement optimal des acides gras.

Un dosage des acides gras membranaires tel qu'on le pratique dans le bilan Brainscreen devrait permettre à la fois le diagnostic de ces états inflammatoires méconnus et proposer les solutions thérapeutiques adaptées aux patients par la médiation des acides gras

#### **L'hyperperméabilité intestinale**

Un syndrome d'hyperperméabilité intestinale peut s'accompagner d'une libération d'endotoxines bactériennes. L'élévation du taux de LPS (lipopo-

lysaccharides) est associée à des troubles de l'humeur chroniques ou récidivants. La prise en charge nutritionnelle passe alors par un traitement spécifique de la perméabilité intestinale et de la restauration d'une flore équilibrée (eubiose).

#### **LES CAUSES LIÉES AU MODE DE VIE**

Au-delà de ces aspects nutritionnels, fonctionnels et physiologiques, il ne faudra jamais oublier le style et le mode de vie du patient dépressif chronique. Dans une vision systémique, la résistance aux antidépresseurs peut être également le témoin de désadaptation temporelle, de manque de sommeil, de conflits psychiques non résolus, d'état de stress post-traumatique non diagnostiqué...

Toutefois, l'approche nutritionnelle ne doit jamais être négligée tant elle s'avère importante en pratique quotidienne. Les outils dont dispose le praticien ont beaucoup évolué. Des outils biologiques modernes et pertinents sont maintenant disponibles tels que le bilan *Brainscreen* qui réunit en une seule analyse l'évaluation de l'activité des neurotransmetteurs principaux (dopamine, noradrénaline, sérotonine) le dosage des cofacteurs indispensables tels que le fer, le zinc, les folates ou B9 et la vitamine B12, les marqueurs de l'inflammation et les marqueurs de la méthylation, le statut complet des acides gras membranaires, etc.

#### **VERS UN DIAGNOSTIC MODERNE ET UNE MICRONUTRITION PERSONNALISÉE**

**La prise en charge des patients dépressifs doit évoluer. D'une part, le diagnostic clinique ou biologique devrait pouvoir bénéficier des avancées récentes en neurosciences et en psychobiologie. D'autre part, la prise en charge ne doit plus reposer sur la seule prescription des psychotropes IRS mais doit pouvoir intégrer des approches telles que l'approche nutritionnelle qui s'avère souvent le maillon faible expliquant un grand nombre de résistances.**

■ Pr OLIVIER COUDRON