

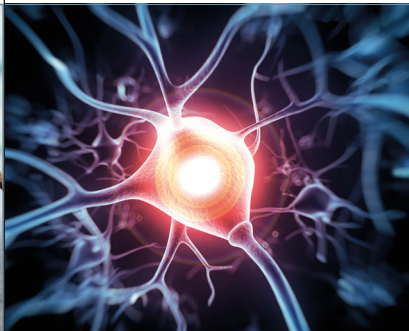
La dépression :

quelles alternatives thérapeutiques?



Institut Européen de Diététique et Micronutrition

La dépression : quelles alternatives thérapeutiques ?



La dépression est un phénomène complexe aux multiples causes: biologiques, psychologiques et environnementales. Elle est définie comme un état pathologique associant une souffrance psychique intense, un sentiment de dépréciation personnelle et une inhibition psychique et motrice¹. Selon les estimations, près d'une personne sur cinq a souffert ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie. La dépression est une maladie du corps et de l'esprit, qui est responsable de 10 à 20 millions de tentatives de suicide et de 850 000 morts par suicide chaque année dans le monde.

Cette pathologie existant depuis l'Antiquité, plusieurs noms l'ont qualifiée au cours de l'histoire. Ainsi, à l'époque antique, on parlait de mélancolie, puis, dès 400 ans av. J.C., d'humeur mélancolique ou encore de bile noire. Au IV^e siècle, la dépression a ensuite été considérée comme de la paresse, alors qu'elle sera assimilée à une maladie des génies et des artistes quelques siècles plus tard. Depuis le XX^e siècle, on parle de maladie de la dépression pour désigner une personne en état d'abattement ou encore d'asthénie. Toujours stigmatisée comme une faiblesse de la volonté, un manque de courage ou un trouble existentiel, elle est pourtant définie et reconnue comme une maladie, au même titre que le diabète par exemple.

Est-ce qu'aujourd'hui la maladie est mieux considérée, comprise et expliquée ? Devant les chiffres alarmants, notamment de consommation des antidépresseurs, nous pouvons nous demander si la prise en charge est efficiente.

Afin d'approfondir ces questions et mieux comprendre cette pathologie, un rappel sur l'épidémiologie et l'étiologie de la maladie sera présenté en première partie, suivi des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de la dépression. Enfin, nous verrons quels sont les moyens pharmacologiques, psychiques et nutritionnels pour prévenir ou guérir cette pathologie.

SOMMAIRE

- **La dépression : état des lieux** **P 4-7**
- **Physiopathologie de la dépression** **P 8-9**
- **Prise en charge de la dépression** **P 10-11**
- **Intérêt de la Micronutrition et de la Phytothérapie** **P 12-16**

La dépression : quelles alternatives thérapeutiques ?

La dépression : état des lieux

La dépression est l'un des troubles neuropsychiatriques les plus fréquents. Environ 20% des français ont été, sont ou seront dépressifs.

La dépression touche ainsi chaque année 3 millions de personnes en France. C'est la première cause de suicide : 70% des personnes qui décèdent par suicide souffriraient d'une dépression, le plus souvent non diagnostiquée ou non traitée.

A. EPIDÉMIOLOGIE

Les données de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) indiquent qu'en **2010, 7,5% des 15-85 ans avaient vécu un épisode dépressif caractérisé au cours des 12 derniers mois**, avec une prévalence deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes. Toutes les tranches d'âge sont concernées avec **une prévalence maximale chez les 20-34 ans**² :

- 6,4 % chez les 15-19 ans,
- 10,1 % chez les 20-34 ans,
- 9 % chez les 35-54 ans
- 4,4 % entre 55 et 85 ans

► Chez l'enfant et l'adolescent

La prévalence des troubles dépressifs est estimée entre **2,1% et 3,4% chez les enfants et égale à environ 14% chez les adolescents**. Chez ces jeunes patients, le diagnostic est plus difficile à réaliser que chez l'adulte. En effet, la crise d'adolescence se caractérise par des tensions entre l'affirmation de son identité et les contraintes sociales. Cette période est décrite comme un moment de mélancolie naturelle associé à une faible estime de soi ou à un comportement agité, cependant ces signes ne relèvent pas de la dépression au sens clinique.

Tout d'abord, **une dépression chez l'enfant induit une chute des résultats scolaires puis, dans certains cas, des troubles du comportement et de la conduite sociale**. Parmi les facteurs de risques, on peut citer les difficultés socio-économiques des parents, une maltraitance physique, psychique ou sexuelle, des antécédents dépressifs chez

la mère ou le père (présents ou passés), un tempérament de l'enfant particulier (anxiété, timidité excessive, faible estime de soi, hyperactivité), des difficultés scolaires et/ou des événements traumatiques (deuil d'un proche, séparation des parents)³.

► Chez l'adulte

Ces troubles dépressifs sont fortement influencés par des **événements extérieurs** comme un épisode de chômage, des conditions de vie précaire et l'apparition de maladies chroniques (cancer, diabète, maladie rhumatismale) et de troubles anxieux³.

Les femmes ont deux fois plus de risques que les hommes d'être atteintes par un épisode dépressif majeur, notamment aux stades péri-conceptionnels. Elles sont également **plus exposées aux rechutes** et à la **réapparition chronique de la dépression**.

Une réponse neurochimique différente en présence de sérotonine, influencée par les hormones sexuelles, pourrait expliquer cette prévalence supérieure chez la femme⁴.

► Chez le senior

La **retraite**, par le changement brutal de rythme qu'elle engendre, est **souvent à l'origine de dépressions chez les seniors et les personnes âgées qui ont l'impression d'être devenues inutiles**.

En établissement d'hébergement pour personnes âgées, un épisode dépressif majeur surviendrait chez 10 à 15% des résidents dans la première année suivant l'admission dans l'établissement, avec un accroissement de la mortalité³.

B. DIAGNOSTIC

Il répond à des critères très précis fixés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Association américaine de psychiatrie (DSM-IV).

Il existe neuf symptômes caractéristiques de la dépression.

Pour que le diagnostic de dépression puisse être posé, le patient dépressif doit en présenter au moins cinq, presque tous les jours depuis au moins deux semaines,



dont obligatoirement l'un des deux premiers de la liste :

- **une humeur dépressive continue** (tristesse quasi-permanente)
- **une perte d'intérêt et du plaisir à l'égard des activités quotidiennes**, même celles habituellement plaisantes (anhédonie)
- un trouble de l'appétit (augmentation ou réduction), souvent associée à une prise ou perte de poids d'au moins 5%
- des troubles du sommeil (insomnies ou hypersomnie)
- un ralentissement psychomoteur ou une agitation
- une fatigue (asthénie), souvent dès le matin
- un sentiment de dévalorisation et de culpabilité excessif ou inapproprié
- des difficultés attentionnelles, de concentration et de mémorisation
- des idées de mort ou de suicide récurrentes, le sentiment que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue

Pour les patients qui présentent entre 5 et 7 symptômes, la dépression est considérée comme légère à modérée. Au-delà de 8, elle est dite sévère.

Des échelles d'auto-évaluation ou d'hétéro-évaluation (évaluation par le médecin) permettent d'évaluer plus précisément la sévérité de ces symptômes. Il s'agit de l'échelle de dépression de Hamilton (HDRS) ou de l'échelle de dépression de Montgomery et Asberg (MADRS).

Selon le baromètre de santé 2010, **39% des personnes qui présentent des troubles dépressifs n'ont pas utilisé les services d'un organisme, ni consulté un professionnel de la santé, ni suivi une psychothérapie.**

C. ETIOLOGIE

La dépression est une maladie **multifactorielle** impliquant des **facteurs héréditaires et environnementaux** ⁵.

► Facteurs héréditaires

Selon des études réalisées sur des cohortes de familles et de jumeaux, **l'hérédité de la dépression serait d'environ 40%** ⁶. Kendler et ses collaborateurs ont confirmé, au sein d'une population de jumeaux, que les facteurs héréditaires, indépendamment des traits de personnalité (anxieux, pessimistes), entraient en jeu

dans l'émergence de cette maladie psychiatrique ⁷. Il n'y a pas de gène majeur déterminant la dépression mais plutôt **des gènes mineurs augmentant la probabilité de l'apparition de la maladie.**

Actuellement, des équipes de recherche tentent de déterminer quelles associations génétiques sont susceptibles d'augmenter la sensibilité de l'individu aux événements stressants rencontrés au cours de la vie.

Le stress est en effet un facteur environnemental crucial dans la physiopathologie de la dépression. Les gènes susceptibles d'être impliqués dans l'exacerbation des effets du stress restent à définir. Par exemple, le gène codant pour le transporteur de la sérotonine est un candidat intéressant. Ce transporteur (SERT ou 5-HTT) est l'une des cibles des antidépresseurs utilisés en première intention, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ces molécules, en se fixant au transporteur, bloquent la recapture de la sérotonine et augmentent donc la concentration de cette monoamine dans la fente synaptique. Une association directe entre ce gène codant pour le transporteur et les troubles affectifs n'a pas été mise en évidence ⁸.

Cependant, un polymorphisme fonctionnel a été mis en évidence au niveau de la région promotrice de ce gène. Il en résulte une forme longue ou courte de cet allèle. Il a été montré que l'allèle court était associé à l'existence de troubles dépressifs chez l'homme et prédisposait à la manifestation d'une personnalité anxieuse et pessimiste ⁹. Par ailleurs, une étude réalisée chez 847 néo-zélandais a montré que cet allèle court était associé à une augmentation de la sensibilité aux stress de la vie quotidienne (perte d'un emploi, divorce ...) et augmentait ainsi le risque de dépression ¹⁰.

Cependant, ces données sont à confronter à une méta-analyse récente. Celle-ci, réalisée à partir de 14 études, n'a pas permis d'identifier un allèle seul ou associé à des événements stressants, qui soit corrélé à une augmentation du risque de dépression ¹¹. **Bien que la relation gène-pathologie soit évidente, il reste à déterminer quels polymorphismes ou mutations sont impliqués.**

Enfin, Weaver et ses collaborateurs ont montré que **des modifications épigénétiques pouvaient également être responsables d'une vulnérabilité des individus aux interactions extérieures, comme le stress** ¹². Il est donc intéressant de considérer l'influence de l'**épigénétique** comme **facteur étiologique de la dépression.**

La dépression : état des lieux

► Facteurs environnementaux : dérégulation de l'axe HPA

Le stress est un facteur étiologique important favorisant la dépression¹³. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) est le système neuroendocrinien permettant à l'organisme de faire face au stress par une réponse physiologique adaptée.

En effet, une situation de stress déclenche une cascade d'événements le long de cet axe qui commence par la sécrétion de CRF (Corticotropin Releasing Factor) au niveau du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. L'augmentation de CRF active la sécrétion de l'adrenocorticotrophine (ACTH) par l'hypophyse, laquelle induit à son tour une augmentation de la libération de corticoïdes par les glandes surrénales (*Figure 1*¹³). L'élévation de la cortisolémie exerce un rétrocontrôle négatif sur les neurones à CRF de l'hypothalamus (munis de récepteurs au cortisol) ce qui permet l'homéostasie du système¹. **L'installation d'un stress chronique par répétition de situations traumatiques réduit le tonus inhibiteur de l'hypothalamus, entraînant l'hyperactivité de l'axe HPA¹⁴.**

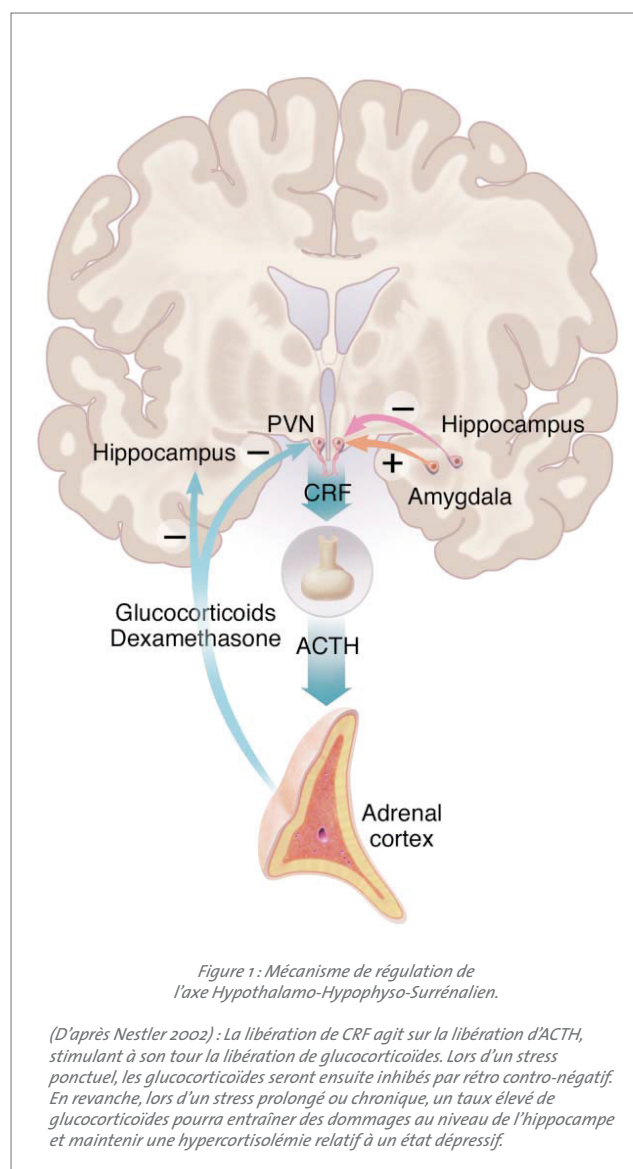
Or un dysfonctionnement de l'axe HPA est constaté dans la dépression. Ainsi, certains patients dépressifs présentent une élévation du taux de cortisol plasmatique¹⁵. Cette **hypercortisolémie**, c'est à dire un taux anormalement élevé persistant de glucocorticoïdes dans le sang, a été identifiée chez **50% des patients dépressifs**. Une administration chronique d'antidépresseurs permet le retour à une concentration normale de glucocorticoïdes^{14, 16}. En raison de ces données, la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques dans la dépression s'est orientée vers un dysfonctionnement de l'axe HPA. Les principaux candidats sont les récepteurs aux CRF exprimés dans l'hypophyse et les récepteurs aux glucocorticoïdes notamment localisés dans l'hippocampe¹⁷. Ces derniers sont en effet des entités importantes de la régulation de l'axe HPA.

Il existe deux types de récepteurs aux corticoïdes :

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

L'activation de ces deux types de récepteurs peut moduler la force des connexions synaptiques en fonction du taux d'hormones de stress en circulation¹⁸.

Cependant, si le contrôle pharmacologique de l'axe HPA entraîne des effets antidépresseurs chez l'animal¹⁹, les résultats des essais cliniques menés chez l'homme sont décevants¹. **L'hyperactivité continue de l'axe HPA semble donc bien associée à l'émergence de la dépression mais n'en est pas la seule cause.**





Les échelles de diagnostic et d'évaluation de la dépression

Des outils sont à la disposition des médecins et de leurs patients afin d'identifier des symptômes dépressifs, d'estimer leurs sévérités ou d'évaluer l'efficacité d'un traitement antidépresseur. Ces échelles sont constituées d'un questionnaire à choix multiples, dont les réponses, pondérées par un chiffre, permettent la définition d'un score final¹. Pour chacun des tests, plus la note est élevée, plus la dépression est considérée comme grave.

Il existe plusieurs échelles d'évaluation de la dépression (dont les principales sont citées ci-dessous), toutefois elles présentent des spécificités qui les rendent complémentaires :

► **HDRS** (Hamilton Depression Rating Scale) ou **HAM-D**² : publiée pour la première fois en 1960 par un médecin américain, Max Hamilton, cette échelle qualifiée de gold standard, a été révisée à plusieurs reprises. Le questionnaire mesure la sévérité des symptômes observés lors d'une dépression (troubles de l'humeur, insomnie, anxiété et perte de poids). Il existe différentes versions de cette échelle selon le nombre d'items associés, la plus courante est la HAM-D-17 (17 items) et son score est interprété de la manière suivante :

- <10 : absence de symptômes dépressifs
- 10 à 13 : symptômes dépressifs légers
- 14 à 17 : symptômes dépressifs légers à modérés
- >18 : symptômes dépressifs modérés à sévères

► **MADRS** (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)³ : est un questionnaire diagnostique à 10 éléments, utilisé pour évaluer la sévérité de la dépression chez des patients souffrant de troubles de l'humeur. Plus simple d'utilisation, cette échelle a été conçue en 1979 par Stuart Montgomery et Marie Asberg comme un complément à l'échelle de dépression de Hamilton et tente de mesurer les changements apportés par le traitement de la dépression. Une forte corrélation entre les résultats des deux échelles a cependant été démontrée⁴. Le score, compris entre 0 et 60, est interprété de la manière suivante :

- 0 à 6 : patient sain
- 7 à 19 : dépression légère
- 20 à 34 : dépressions moyenne
- > 34 points : dépression sévère.

► **BDI** (Beck Depression Inventory)⁵ : publiée pour la première fois en 1961, cette échelle est constituée de 21 questions caractérisant l'évolution de l'état dans lequel se trouve le patient durant les dernières semaines précédant le test. Chaque question possède quatre réponses possibles, variant selon leur intensité. Le questionnaire est centré sur les cognitions dépressives : « je me sens triste », « je suis tout le temps triste », « je n'arrive plus à le supporter »... Le score final indique la sévérité de la dépression :

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

► **Zung Self-Rating Depression Scale**⁶ : l'échelle d'état dépressif de Zung comprend vingt phrases formulées à la première personne (exemple : « je dors mal ») auxquelles le sujet répond en faisant le choix d'une catégorie illustrant la sévérité de ses symptômes (exemple : « jamais » ou « rarement », « parfois », « souvent », « la plupart du temps » ou « toujours »).

► **CDSS** (Calgary Depression Scale for Schizophrenia) ou **Calgary**⁷ : Cette échelle est dédiée à l'évaluation de la dépression chez les patients atteints de schizophrénie, à travers 9 questions cotées sur une échelle de 0 à 4.

1. SHAUWN THOMAS. *Psychiatric Rating Scales for Depression*. 2015; <http://www.neurotransmitter.net/depressionscales.html>.
2. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 ; 23 : 56-62.
3. MONTGOMERY SA, ASBERG M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 ; 134 : 382-389.
4. CUNNINGHAM JL et al. Agreement between physicians' and patients' ratings on the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. *J Affect Disord*. 2011 ; 135 : 148-153.
5. BECK AT et al. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol*. 1974 ; 42 : 861-865.
6. ZUNG WW et al. Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. *Arch Gen Psychiatry*. 1965 ; 13 : 508-515.
7. BERNARD D et al. Calgary Depression Scale for Schizophrenia: a study of the validity of a French-language version in a population of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1998 ; 97 : 36-41.

La dépression : quelles alternatives thérapeutiques ?

Physiopathologie de la dépression

La survenue des symptômes dépressifs est liée à une perturbation du fonctionnement cérébral. Les facteurs héréditaires et environnementaux sensibiliseraient l'individu en induisant des processus neurobiologiques pathologiques au niveau cérébral.

La découverte de traitements antidépresseurs et de leurs mécanismes d'action a permis de mieux comprendre la physiopathologie de la dépression.

Nous développerons ci-dessous les principales hypothèses mécanistiques qui ont été émises depuis la découverte des premiers antidépresseurs en 1950⁵.

A. HYPOTHÈSE MONOAMINERGIQUE

Au niveau cérébral, **une déficience ou un dysfonctionnement de la neuromodulation assurée par les monoamines, la sérotonine (5-HT), la noradrénaline (NA) et/ou la dopamine (DA), pourrait être à l'origine de la dépression**²⁰. Cette hypothèse est issue de la découverte de deux familles de composés ayant un effet antidépresseur chez l'homme :

- **les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**, enzyme responsable du catabolisme de la noradrénaline et de la sérotonine
- **les antidépresseurs tricycliques (ATC)**, ces derniers inhibant la recapture de ces mêmes monoamines.

Ces deux familles d'antidépresseurs ont ainsi pour effets immédiats d'accroître la disponibilité en noradrénaline et sérotonine au niveau synaptique et, par conséquent, d'augmenter la stimulation du neurone postsynaptique. **Cette hypothèse monoaminergique est confortée par une série de données obtenues chez des patients dépressifs.**

Ainsi, une activité réduite des systèmes 5-HT, NA et une diminution du taux plasmatique de tryptophane (précurseur de la synthèse de la sérotonine) ont notamment été décrites chez certains patients souffrant de dépression²¹.

De plus, une étude en tomographie par émission de positrons (TEP) a révélé une augmentation de 30% de la monoamine oxydase chez certains patients dépressifs, témoignant d'une augmentation de la dégradation des monoamines chez ces patients²².

Si l'implication de la sérotonine et de la noradrénaline dans la dépression est avérée, une déficience dopaminergique semble également intervenir. En effet, les patients souffrant de la maladie de Parkinson, qui est associée à un déficit en dopamine, sont plus fréquemment atteints de dépression que les sujets sains¹.

De plus, des agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2, comme le bupropion ou le pramipexole, développés pour le traitement de la maladie de Parkinson, sont également efficaces dans le traitement de la dépression²³.

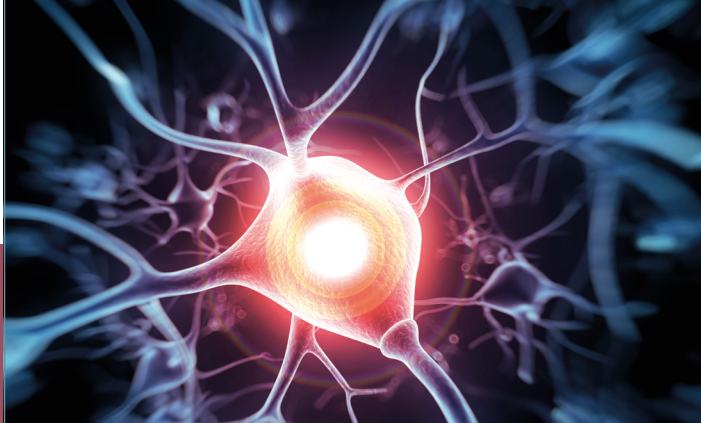
Toutefois, il est important de souligner que toutes les personnes dépressives ne répondent pas à ces traitements. **Il existerait donc d'autres processus neurobiologiques intervenant dans la physiopathologie de la dépression.**

B. HYPOTHÈSE NEUROTROPHIQUE

Les facteurs neurotrophiques, et plus particulièrement **le BDNF («brain-derived neurotrophic factor»)**, favorisent la croissance axonale, la survie neuronale et la plasticité synaptique *in vivo* et *in vitro* dans différentes aires cérébrales²⁴.

Le BDNF est largement exprimé dans les structures limbiques du cerveau adulte²⁵. Or, il a été montré que **l'expression hippocampique post-mortem du BDNF était diminuée chez des patients dépressifs qui avaient mis fin à leurs jours**²⁶.

Par ailleurs, des expériences menées chez le rat montrent que **l'administration locale de BDNF dans l'hippocampe a des effets antidépresseurs**, notamment objectivés lors des tests de nage forcée et de résignation acquise²⁷. «L'hypothèse neurotrophique» de la dépression suggère donc qu'une diminution des concentrations de BDNF soit une des bases biologiques de la dépression²⁸. Des données précliniques ont démontré que le stress diminuait le taux de BDNF dans l'hippocampe alors que l'administration chronique d'antidépresseurs l'augmentait²⁸. Il semble donc que la diminution des taux de facteurs de croissances, et notamment le BDNF, pourrait être responsable des altérations induites par le stress au sein de l'hippocampe telles que les perturbations de la plasticité synaptique, la diminution de la neurogenèse et l'atrophie neuronale. **Ces altérations pourraient être la cause de la diminution du volume de l'hippocampe et des troubles cognitifs observés chez les patients dépressifs**²⁹.



C. HYPOTHÈSE INFLAMMATOIRE

Une origine neuro-inflammatoire de la dépression est la plus récente des hypothèses formulées³⁰. Ainsi, l'augmentation plasmatique du taux d'interleukine-6, une cytokine proinflammatoire majeure, a été rapportée chez des patients dépressifs en comparaison à des sujets sains³¹.

De plus, des études cliniques ont révélé que l'amélioration des symptômes dépressifs *via* différentes stratégies thérapeutiques était associée à une diminution des processus inflammatoires^{32,33}. D'autres part, des données obtenues *in vitro* suggèrent que les antidépresseurs agiraient en inhibant la libération de cytokines pro-inflammatoires et en stimulant celle de cytokines anti-inflammatoires³⁴. Les cytokines, chémokines et glucocorticoïdes périphériques traversent la barrière hémato-encéphalique et peuvent ainsi influencer les processus inflammatoires intracérébraux mais aussi les systèmes de neurotransmetteurs centraux. A des concentrations physiologiques, les cytokines participent

à l'apport d'un support trophique aux neurones, à l'augmentation de la neurogenèse et contribuent ainsi au bon fonctionnement cognitif³⁵. Ces effets sont compromis lorsque leurs concentrations s'élèvent à des niveaux pathologiques ; l'activation prolongée des processus inflammatoires intracérébraux a alors pour conséquence une diminution des facteurs neurotrophiques (réduisant les possibilités de réparation neuronale), de la neurogenèse et une augmentation de l'activité glutamatergique contribuant, avec le stress oxydatif, à l'apoptose neuronale et gliale^{36,37}. **Les cytokines inflammatoires augmentent la libération de glutamate, tout en diminuant l'expression du transporteur du glutamate présent** sur les astrocytes et les oligodendrocytes. Le glutamate étant moins recapté par les cellules gliales avoisinantes, sa concentration extracellulaire augmente et provoque la stimulation des récepteurs glutamatergiques NMDA extrasynaptiques. Ceci a pour conséquences de provoquer des dommages excitotoxiques au niveau des neurones et des astrocytes, mais aussi de diminuer la synthèse de BDNF cérébral³⁸.

Les différentes classes de neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont des signaux chimiques libérés dans la fente synaptique par les terminaisons présynaptiques et utilisés comme support de la communication neuronale. Ces substances se lient à des récepteurs spécifiques postsynaptiques et provoquent une brève modification du potentiel de membrane post-synaptique ou de la structure de la synapse. **Actuellement plus d'une centaine de neurotransmetteurs sont dénombrés¹.**

► Les neurotransmetteurs de faible poids moléculaire

Ces acides aminés ou amines ont généralement un mode d'action rapide. Synthétisées dans le cytosol des axones, ces molécules sont ensuite intégrées dans les vésicules synaptiques grâce à des transporteurs vésiculaires. Ces neurotransmetteurs seront enfin libérés dans la fente synaptique après une stimulation nerveuse à basse fréquence. Ces neurotransmetteurs ou leurs principaux composés proviennent de l'alimentation, c'est pourquoi leur quantité disponible et leur activité peuvent être influencées par la composition du régime alimentaire.

Acétylcholine	
AMINES	Dopamine
	Noradrénaline
	Adrénaline
	Sérotinine
ACIDES AMINÉS	Glutamate
	GABA
	Glycine
	Histamine

Les principaux neurotransmetteurs de faible poids moléculaires.

► Les neurotransmetteurs peptidiques

Ces neuropeptides sont composés de 3 à 36 acides aminés. Ils sont souvent co-libérés avec des neurotransmetteurs à faible poids moléculaire. Ils sont synthétisés dans le soma des neurones. Les peptides précurseurs (propeptides) sont formés à partir d'acides aminés assemblés par les ribosomes du réticulum rugueux, puis clivés dans l'appareil de Golgi. Le neuropeptide actif ainsi formé est ensuite

incorporé dans les granules de sécrétion, elles-mêmes transportées dans la terminaison nerveuse par le transport axoplasmique.

Les propeptides précurseurs peuvent donner plusieurs produits actifs de plus petite taille. Chacun de ces produits peptidiques peut être stocké séparément dans des vésicules synaptiques, ce qui permet une très grande variété de combinaisons de libération de neurotransmetteurs, résultant en une importante complexité des réponses post-synaptiques, inhibitrices ou excitatrices.

A l'inverse des neurotransmetteurs de faible poids moléculaire, les peptides ne se lient pas à des canaux ionotropes, et n'ont donc pas d'effet direct sur le potentiel de la membrane post-synaptique. Au contraire, ces peptides activent des récepteurs qui influencent indirectement la fonction et la structure cellulaire.

Les principaux neurotransmetteurs peptiques sont les suivants :

FAMILLE	EXEMPLES
Opiacés	Enképhalines, dynorphines, endorphines
Neurohormones	Vasopressine, ocytocine
Sécrétines	Entégastrone, somatocrine
Peptides insuliniqes	Insuline, facteurs de croissance insuliniqes
Peptides gastriques	Gastrine, cholecystokinine
Somatostatines	Polypeptides pancréatiques

► Les neurotransmetteurs gazeux

Contrairement aux autres types de neurotransmetteurs, ces molécules de gaz solubles ne sont ni stockées ni libérées par les vésicules synaptiques. Ils sont synthétisés au fur et à mesure des besoins. Après leur synthèse, ces gaz diffusent depuis leur lieu de synthèse, traversent facilement les membranes cellulaires et deviennent aussitôt actifs.

Les deux principaux neurotransmetteurs gazeux sont le monoxyde d'azote (NO) et le monoxyde de carbone (CO).

1. KOLB B. *La communication entre les neurones*. In: De Boeck, ed. *Cerveau et comportement*. 2008

La dépression : quelles alternatives thérapeutiques ?

Prise en charge de la dépression

Il existe actuellement plusieurs méthodes pour combattre ou au moins soulager les effets néfastes de la dépression.

Les antidépresseurs, la psychothérapie, la phytothérapie et une alimentation adaptée ont scientifiquement prouvé leur efficacité.

La combinaison de ces différentes approches permet d'optimiser la prise en charge de cette pathologie.

A. LES ANTIDÉPRESSEURS

Les psychotropes sont des substances d'origine naturelle ou artificielle **capables de modifier l'équilibre chimique du cerveau. Ils agissent essentiellement au niveau des synapses des neurones.** Les antidépresseurs, molécules appartenant à cette classe, sont utilisés dans le traitement de la dépression dans le but de réduire significativement les symptômes dépressifs et leurs conséquences dans la vie quotidienne.

► Classes et mécanismes d'action des antidépresseurs

La dépression entraîne une perturbation de la concentration des monoamines au niveau de la fente synaptique, ce qui influe sur l'humeur, l'irritabilité, l'angoisse et la tristesse.

La plupart des antidépresseurs provoquent une **augmentation de la disponibilité synaptique des neurotransmetteurs monoaminergiques 5-HT, NA et/ou DA, en inhibant la recapture des neurotransmetteurs, en inhibant les enzymes de dégradation et/ou en supprimant le tonus inhibiteur exercé sur l'activité des neurones monoaminergiques et donc la libération de ces neurotransmetteurs** (Figure 2) ³⁹.

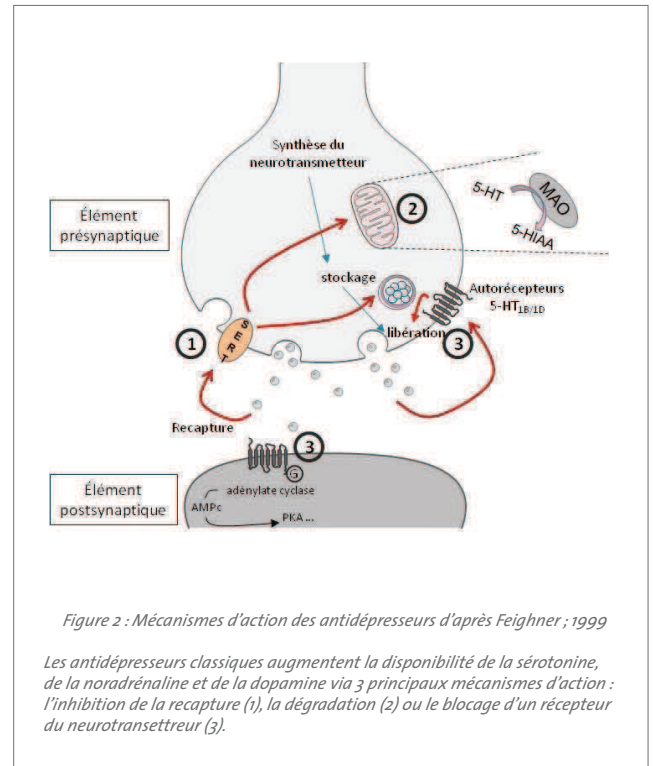


Figure 2 : Mécanismes d'action des antidépresseurs d'après Feighner ; 1999

Les antidépresseurs classiques augmentent la disponibilité de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine via 3 principaux mécanismes d'action : l'inhibition de la recapture (1), la dégradation (2) ou le blocage d'un récepteur du neurotransmetteur (3).

Ces modulateurs de la transmission monoaminergique permettent **l'amélioration des symptômes chez 50% des patients dépressifs et produisent une rémission chez 30 à 40 % d'entre eux.**

Les médicaments antidépresseurs sont classés selon le mode d'action qu'ils opèrent sur le cerveau (inhibition ou stimulation). Ils ciblent en général les neurones sérotoninergiques, noradrénergiques et / ou dopaminergiques et stimulent la neurotransmission monoaminergique par divers mécanismes. Le mécanisme d'action des antidépresseurs est généralement lié à un effet sur les neurotransmetteurs.



- **Les IMAO sont des inhibiteurs des monoamines oxydases**, enzymes permettant la dégradation des monoamines excédentaires au niveau des fentes synaptiques. Cette inhibition entraîne une augmentation rapide des quantités de monoamines intra-cellulaires, qui seront libérées dans la fente synaptique, ce qui amplifiera et prolongera l'action de ces neurotransmetteurs sur leurs récepteurs⁴⁰. Les molécules les plus connues sont l'iproniazide et la moclobémide.
- **Les antidépresseurs tricycliques, ATC**, sont les médicaments « historiques ». Composés de trois anneaux d'atomes, ils empêchent la recapture de divers neurotransmetteurs, y compris la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine, et augmentent donc leurs concentrations au niveau des fentes synaptiques⁴¹. Les molécules les plus connues sont l'imipramine, l'amitriptyline et la dosulépine.
- **Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, ou ISRS**, augmentent la concentration de sérotonine dans la synapse en empêchant son transport vers le neurone pré-synaptique⁴². Cette classe d'antidépresseurs est apparue au milieu des années 80, et compte la fluoxétine, l'escitalopram et la sertraline parmi les molécules les plus connues.
- **Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, IRSN**, inhibent de façon sélective la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, permettant ainsi l'augmentation de leurs concentrations synaptiques⁴³. La duloxétine et la venlafaxine appartiennent à cette classe d'antidépresseurs.

► Traitement et sevrage

Les premiers effets bénéfiques de ces molécules sur les symptômes dépressifs sont ressentis après une période **de 2 à 3 semaines**, mais **la durée minimum de prescription est de 6 mois afin d'éviter les rechutes**.

Dans un premier temps, ces médicaments sont prescrits pendant 6 à 12 semaines pour surmonter **la phase aiguë** de la dépression, l'objectif étant de faire disparaître les symptômes dépressifs. Le traitement peut ensuite être prolongé de 4 à 9 mois (**phase de consolidation**) pour maintenir le bénéfice et réduire le risque de rechute. Les

antidépresseurs aident principalement à restaurer le fonctionnement normal du sommeil, et de l'appétit, et à retrouver l'initiative, et une perception positive de la vie.

A la fin du traitement, la prise des antidépresseurs est diminuée progressivement jusqu'à l'arrêt total du médicament.

Cette période de sevrage permet au système nerveux de revenir à un état d'équilibre. Dans le cas contraire, un arrêt brutal de ces produits peut entraîner des vertiges, des nausées, des maux de tête, des troubles du sommeil ou des tremblements, selon l'antidépresseur prescrit : ces symptômes caractérisent **un syndrome de sevrage, qui peut s'étendre sur plusieurs jours, des mois ou des années**. Une méta-analyse danoise a d'ailleurs conclu qu'il s'agissait d'un **phénomène de dépendance aux antidépresseurs**⁴⁴. Toutefois, le nombre de personnes sensibles au syndrome de sevrage varie de 50 % à 78 % selon les molécules.

B. LA PSYCHOTHÉRAPIE

Les antidépresseurs ciblent les substrats neurobiologiques de la dépression. Cependant, **la dépression est une pathologie psychiatrique associée à une souffrance psychique majeure**. La psychothérapie est donc complémentaire au traitement pharmacologique.

Les Thérapies Cognitives et Comportementales (TCC) sont issues d'une démarche scientifique apparue dans les années 1950. Elles ont pour but d'identifier les causes de la dépression, de redonner du plaisir dans la vie quotidienne et de modifier les émotions et les réactions dans des situations anxieuses et stressantes. Très récemment, une méta-analyse a prouvé **l'intérêt d'un accompagnement cognitif dans la prise en charge de la dépression**. Dans cette étude, 365 patients souffrant de dépression et sous traitement antidépresseur ont été randomisés en deux groupes : un groupe sous traitement antidépresseur seul et un second groupe, associant une prise en charge psychothérapeutique. À l'aide de l'échelle Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS), les résultats ont montré qu'une intervention psychothérapeutique diminuait significativement les symptômes dépressifs comparé à un traitement pharmacologique seul ($-3,01$; $p = 0,00001$)⁴⁵.

La dépression : quelles alternatives thérapeutiques ?

Intérêt de la Micronutrition et de la Phytothérapie

La dépression légère à modérée se présente sous la forme de troubles de l'humeur, un manque d'énergie, des troubles du sommeil, associés à une faible estime de soi ⁴⁶. Dans la prise en charge de la dépression légère à modérée, la phytothérapie, la micronutrition, l'acupuncture et la luminothérapie ou encore une alimentation riche en oméga 3 peuvent être également préconisées et sont complémentaires aux traitements précédemment cités.

A. LA RHODIOLE (*RHODIOLA ROSEA L.*)



Cette plante est utilisée dans la médecine traditionnelle russe et scandinave depuis des siècles. Connue pour ses **effets toniques, stimulants et anti-déprime**, elle est prescrite en

médecine traditionnelle chinoise pour augmenter les performances physiques, diminuer la fatigue, ou lutter contre diverses infections. En 1947, Lazarev, un chercheur russe, inventait le caractère d'« **adaptogène** » pour décrire une substance qui accroît, de manière générale et non spécifique, la résistance de l'organisme aux divers stress qui l'atteignent ⁴⁷. Ainsi, **la rhodiole favorise l'adaptation et la résistance au stress**. Les résultats d'une étude réalisée chez 40 étudiants en période d'examen, complémentés ou non avec 50 mg de rhodiole ont montré une diminution significative de la fatigue mentale chez les patients complémentés ($p < 0,01$) ⁴⁸.

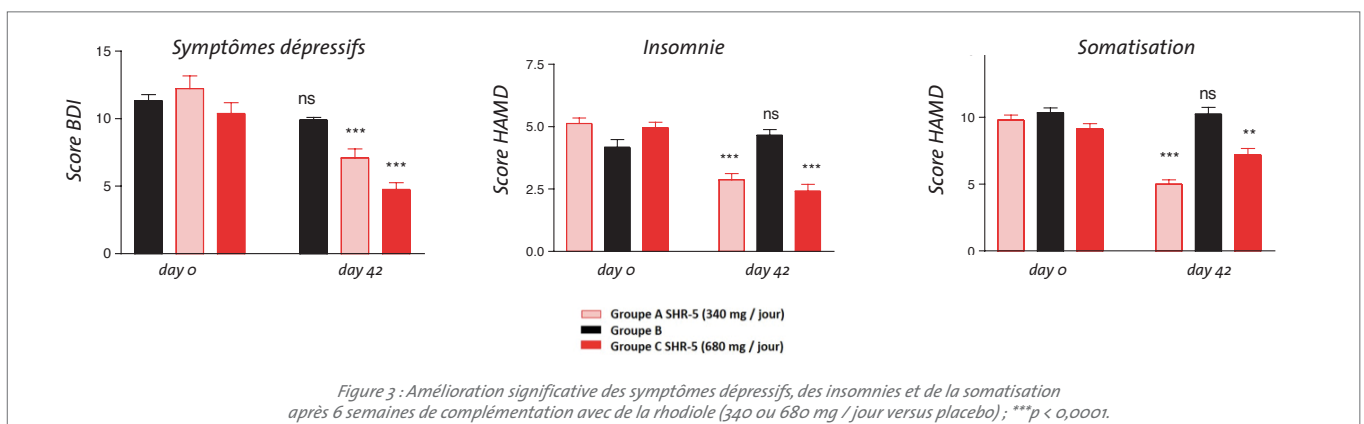
En 1986 – 1987, des études préliminaires ont démontré **l'intérêt de l'association d'un extrait de rhodiole avec un antidépresseur cyclique** dans le traitement des dépressions psychotiques, permettant une diminution des symptômes dépressifs ^{49;50}.

Plus récemment et pour la première fois en monothérapie, Darbinyan et ses collaborateurs ont évalué les effets de la SHR-5, un extrait standardisé de rhizome de rhodiole, dans le traitement de la dépression légère à modérée par le biais d'une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo. Les 90 patients (âgés de 18 à 70 ans) intégrés à cette étude avaient un score BDI (Beck Depression Inventory) > 13 et un score HAMD (Hamilton Rating Scale for Depression) > 21 .

Séparés en 3 groupes d'environ 30 personnes, ils ont été complémentés avec 340 mg ou 680 mg d'un extrait de rhodiole ou un placebo. Après 6 semaines de complémentation, **les scores BDI et HAMD des patients traités avec les extraits de rhodiole ont significativement diminué** ($p < 0,0001$ pour les deux doses et les deux scores cliniques), contrairement aux scores du groupe contrôle qui sont restés inchangés. Des améliorations des symptômes de l'insomnie, de l'instabilité émotionnelle et du niveau de somatisation ont également été observées (Figure 3) ⁵¹.

Parallèlement, **les effets antidépresseurs, adaptogènes et anxiolytiques de cette plante** ont également été mis en évidence dans des modèles murins ⁵².

Cette plante est donc intéressante dans le cadre d'une prise en charge des symptômes dépressifs, prescrite seule ou en accompagnement d'un traitement pharmacologique.





B. LE GRIFFONIA (*GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA*)



Originnaire d'Afrique de l'ouest et utilisée depuis toujours par les populations locales en médecine traditionnelle, cette plante médicinale est appréciée pour **ses propriétés anxiolytiques et régulatrices de l'humeur et du sommeil.**

Le griffonia est riche en 5-HTP (5-HydroxyTryptophane), un acide aminé synthétisé à partir du tryptophane et intervenant dans la voie de biosynthèse de la sérotonine. Elle représente donc une option complémentaire aux antidépresseurs et aux autres neuroleptiques de synthèse.

En 2013, une équipe de recherche indienne a comparé l'efficacité d'un extrait de 5-HTP à celui de la fluoxétine dans le traitement d'un premier épisode dépressif. Dans cette étude, 60 patients dépressifs diagnostiqués selon les critères ICD-10, ont reçu entre 150 et 400 mg d'extrait de 5-HTP ou 20 mg de fluoxétine, pendant 8 semaines. Toutes les 2 semaines, la sévérité de la dépression a été évaluée grâce à l'échelle Hamilton. L'efficacité des traitements a été évaluée en comparant les scores HAM-D de chaque fin de période avec le score obtenu au début de l'étude.

Les résultats ont montré une amélioration significative du score HAM-D à l'issue de 8 semaines de complémentation avec le 5-HTP ou de traitement avec la fluoxétine ($p < 0,01$). Les deux traitements ont montré une efficacité équivalente ($p = 0,4$)⁵³. Ces résultats confirment la conclusion d'une revue publiée en 2011, illustrant l'intérêt des traitements complémentaires associés à des traitements pharmacologiques connus. Dans cette analyse, 11 études avaient été menées dans le but d'évaluer l'effet du 5-HTP dans le traitement de la dépression. **Les chercheurs ont reconnu une efficacité du 5-HTP sur les syndromes dépressifs**⁵⁴.

C. LE MILLEPERTUIS (*HYPERICUM PERFORATUM*)



Le millepertuis, plante herbacée vivace aux fleurs jaune d'or, est abondante en Europe, en Asie occidentale et septentrionale, en Afrique du Nord, en Australie et en Amérique du Nord. Cette plante, et plus précisément ses

sommités fleuries, est **classiquement utilisée dans le traitement de l'humeur dépressive et de l'anxiété** et fait l'objet de nombreuses études cliniques depuis le début des années 1990^{55,56}.

Les extraits de sommités de millepertuis contiennent au moins 10 principes actifs, comme l'hypericine et l'hyperforine. Cette dernière, bien qu'assez instable⁵⁶, contribuerait fortement à l'amélioration des épisodes dépressifs.

A ce jour, les mécanismes d'action ne sont que partiellement connus. Ainsi, il a été montré que cette plante pouvait inhiber la recapture de la sérotonine, la noradrénaline et du GABA et augmenter l'activité dopaminergique. D'autre part, le millepertuis agirait sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou axe du stress, en limitant la production de cortisol⁵⁵.

Entre 1987 et 2008, une cinquantaine d'études cliniques ont évalué l'effet d'extraits de millepertuis dans les dépressions légères, modérées et sévères en comparaison avec un placebo ou des traitements pharmacologiques connus⁵⁷.

En 2004, Uebelhack a estimé l'efficacité d'un extrait de millepertuis (STW-3-VI) chez 121 patients atteints de dépression modérée avec un score HAM-D compris entre 20 et 24.

Après six semaines d'étude, une diminution significative de ce score a été observée dans le groupe complétement avec 900 mg de millepertuis ($-11,1 \pm 4,5$; $p < 0,001$) comparé au groupe placebo ($-3,4 \pm 3,9$)⁵⁸.

Un essai en double aveugle, réalisé pendant 6 semaines sur 324 patients atteints de dépression légère à modérée, a comparé l'efficacité de la prise de 500 mg d'un extrait alcoolique de millepertuis à 150 mg d'imipramine. Les auteurs ont conclu que **les deux types de traitements étaient thérapeutiquement équivalents mais que le millepertuis présentait moins d'effets secondaires que l'antidépresseur classique** ($p < 0,01$)⁵⁹. Ces mêmes résultats ont été obtenus dans une étude clinique en double aveugle comparant l'efficacité de 900 mg de millepertuis à 75 mg de maprotiline chez 86 patients déprimés⁶⁰.

Enfin, une étude Cochrane, regroupant l'analyse de 29 essais réalisés sur 5489 patients dépressifs, confirme **l'efficacité supérieure des différents extraits de millepertuis par rapport au placebo et une efficacité comparable aux antidépresseurs classiques**⁶¹.

La dépression : quelles alternatives thérapeutiques ?

Intérêt de la Micronutrition et de la Phytothérapie

L'ESCOP (European Scientific Cooperative on phytotherapy) et la Commission Européenne reconnaissent l'usage du millepertuis pour le traitement des troubles psychosomatiques, des états dépressifs, de l'anxiété et de l'agitation nerveuse. De son côté, **l'OMS reconnaît l'intérêt de la plante dans le traitement de la dépression légère à modérée.**

D. LE SAFRAN (*CROCUS SATIVUS L.*)



Le safran est une épice originaire du Moyen-Orient, extraite de la fleur d'un crocus, le *Crocus sativus* L. Cueillis à la main, **les stigmates** (ou extrémités supérieures du pistil) de la fleur du safran constituent l'épice la

plus chère du monde. **La picrocrocine et le safranal** sont responsables du goût amer et d'un parfum proche de l'iodoforme ou du foin, caractéristiques de cette épice. Elle contient également un caroténoïde, **la crocine**, qui donne une tonalité jaune-or aux plats contenant du safran. En plus de son utilisation en cuisine, notamment persane, **le safran possède également des applications médicales.**

Chez la souris, des études réalisées ont montré que, suite à une injection péritonéale, un extrait aqueux de safran ou de safranal présentaient des **effets hypnotiques et anxiolytiques** ⁶².

Trois études cliniques ont été menées par une équipe iranienne dans le but d'étudier l'effet d'un extrait de stigmates de safran sur les dépressions légères à modérées ⁶³.

Pour illustrer son efficacité dans le traitement de la dépression, le safran a été comparé à deux antidépresseurs couramment utilisés : la fluoxétine, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et l'imipramine, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Suite à un questionnaire de diagnostic de dépression basé sur le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), les patients intégrés à ces études avaient un score minimum de 18 sur l'échelle d'Hamilton (critère d'inclusion), correspondant à des symptômes dépressifs modérés à sévères.

Pendant 6 semaines, 20 patients (ou 15 patients selon l'étude) ont reçu 30 mg / jour de safran, 15 patients ont reçu 100 mg / jour d'imipramine, et 20 patients ont reçu 20 mg / jour de fluoxétine.

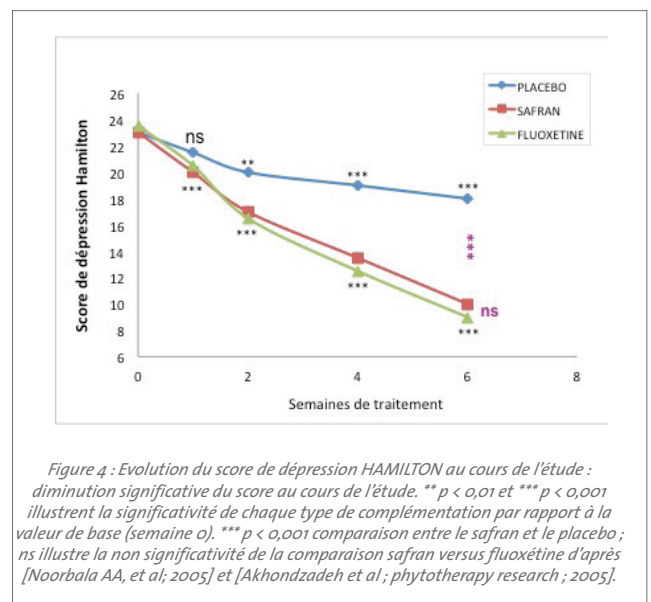
Les résultats ont montré une **diminution significative du score Hamilton chez l'ensemble des patients** entre le début et la fin de l'étude ($p < 0,0001$). **Les effets sont comparables entre le safran et l'imipramine ($p = 0,33$) et entre le safran et la fluoxétine ($p = 0,1$)** ^{64,65}.

Une troisième étude a confirmé cette analyse, en évaluant l'effet antidépresseur de 30 mg d'extrait de safran dans une étude randomisée contre placebo chez 40 patients dépressifs ($p < 0,0001$) ⁶³ (Figure 4).

Aucun effet secondaire significatif n'a été rapporté au cours de ces études. Il est intéressant de souligner que des résultats comparables ont été observés dans les études utilisant 30 mg d'extrait de pétales de safran ^{64,66}.

L'effet antidépresseur du safran est attribué à sa richesse en molécules actives et peut s'expliquer par un ou plusieurs mécanismes. En effet, des données *in vitro*, *in vivo* et cliniques suggèrent que **cette épice aurait des propriétés antioxydantes** ⁶⁷, **anti-inflammatoires** ⁶⁸, **sérotoninergiques** ⁶⁹, **modulatrices de l'axe HPA** ⁷⁰ et **neuroprotectrices** ⁷¹, principalement via l'action de la crocine, de la crocétine et du safranal.

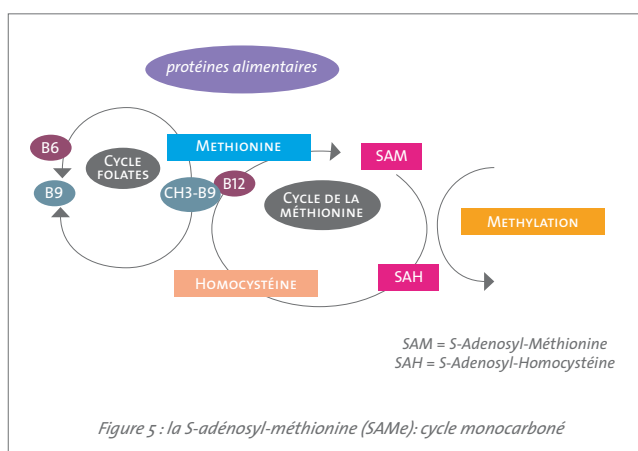
En conclusion, **l'utilisation de cette épice est particulièrement intéressante dans le traitement de la dépression.** Selon les études publiées, ses effets antidépresseurs sont comparables aux molécules pharmacologiques couramment utilisées pour guérir cette maladie.





E. LA S-ADÉNOSYL-MÉTHIONINE (SAME)

La S-Adénosyl-Méthionine (SAME) est un **composant naturel** que l'on retrouve dans toutes les cellules de l'organisme. Impliquée dans de nombreux processus biochimiques, en tant que **donneur de groupes méthyles**, elle participe à la synthèse de très nombreuses molécules : hormones, protéines, neurotransmetteurs, antioxydants naturels, etc. De nombreuses études indiquent que la SAME est **un supplément nutritionnel efficace dans le traitement de la dépression, de l'ostéoarthrite et de pathologies hépatiques** ^{72, 73, 74}.



Dans une étude réalisée chez 80 femmes âgées de 45 à 59 ans, et diagnostiquées dépressives (DSM-III-R) suite à leur ménopause ou à une hystérectomie, une complémentation avec 1 600 mg /jour de SAME pendant 30 jours a permis d'améliorer de façon significative les symptômes dépressifs par rapport au placebo ⁷⁵.

L'efficacité de la SAME dans le traitement des dépressions majeures et **sa sécurité** d'utilisation ont été étudiées via une étude multicentrique menée avec un comparateur, l'imipramine, sur une durée de 6 semaines.

Suite à la confirmation de diagnostic de dépression majeure (score Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D > 18), 143 patients ont été complémentés oralement avec 1 600 mg/jour de SAME. Les effets de SAME ont été comparés à ceux obtenus chez 138 patients ayant reçu 150 mg/j d'imipramine. Les mesures d'efficacité de chacun des traitements étaient les suivantes : mesure du score HAM-D final, pourcentage des répondeurs au Clinical Global Impression (premiers critères) puis mesure du score Montgomery-Asberg Depression Rating Scale et

évaluation du pourcentage de répondeurs montrant une diminution du score HAM-D d'au moins 50%.

Les résultats ont montré une efficacité similaire des deux traitements : score HAM-D -12.6 +/- 9 pour la SAME versus -13.1 +/- 9.5 pour l'imipramine. Toutefois, la SAME était significativement mieux tolérée que l'imipramine ($p = 0,001$) ⁷⁶.

Berlanga et ses collaborateurs ont voulu déterminer si **l'association de la SAME avec un antidépresseur** (imipramine) améliorait et/ou accélérait l'efficacité de ce dernier.

Les 40 patients de cette étude menée sur 8 semaines, ont reçu 150 mg/j d'imipramine, associé à une injection intramusculaire de 200 mg de SAME ou de placebo. Les résultats exprimés selon le score HAM-D, ont montré une efficacité plus rapide du traitement associant les deux produits en comparaison à l'imipramine seul (différence significative à 4 jours de complémentation puis non significative à 14 jours) ⁷⁷.

De plus, selon une synthèse bibliographique réalisée en 2009, la SAME, administrée par voie orale et combinée avec un antidépresseur, a également donné des résultats équivalents ⁷⁸.

F. LES ACIDES GRAS OMÉGA 3



Les acides gras oméga 3 (ω_3), comme les ω_6 , sont des acides gras polyinsaturés essentiels. Ils sont présents en grande quantité dans les poissons gras comme le saumon, ou les huiles

de noix ou de cameline. Les principaux acides gras de ce groupe sont : l'acide alpha-linolénique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA).

Ces acides gras sont importants dans le développement du cerveau. En effet, les acides gras oméga 3 sont impliqués dans le système immunitaire et la **plasticité cérébrale**, permettent de **lutter contre les inflammations (neuro-inflammation)**, réduisent les troubles cognitifs et préviennent l'apparition du stress, de l'anxiété et de la dépression ⁷⁹.

Les études de complémentation évaluant l'intérêt des ω_3 dans l'amélioration des états dépressifs se sont multipliées ces dernières années.

La dépression : quelles alternatives thérapeutiques ?

Intérêt de la Micronutrition et de la Phytothérapie

Ainsi, des travaux relatent **les effets d'une complémentation à base d'AGPI** (acides gras poly-insaturés) **oméga 3** (EPA et/ou DHA) **sur les états dépressifs et l'anxiété**.

En 2009, une méta-analyse regroupait les études randomisées contre placebo illustrant les effets d'une complémentation en ω_3 , en DHA, en EPA ou EPA + DHA sur les symptômes dépressifs. En moyenne, le score évaluant la sévérité de la dépression a été diminué de 0,291 ($p < 0,001$) chez les patients dépressifs complémentés en ω_3 .

En revanche, une analyse plus fine de ces résultats a mis en évidence que ces effets étaient principalement observés lors d'une **complémentation en EPA** ($p = 0,005$)⁸⁰.

Ainsi, une étude récente, effectuée chez 81 patients dépressifs complémentés pendant 12 semaines avec 1g d'EPA ou 1g de DHA ou 1g d'huile de noix de coco (placebo), a montré une amélioration significative du score HAD chez les patients complémentés avec de l'EPA, en comparaison au groupe DHA ($p < 0,001$) et au groupe placebo ($p = 0,002$)⁸¹.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer les effets bénéfiques des oméga 3 sur les symptômes dépressifs suite à une complémentation en ω_3 : **une activation de l'immunité cérébrale, une diminution du stress oxydatif et de la neuro-inflammation et une amélioration du statut lipidique cérébral favorisant l'action des anti-dépresseurs**⁸².



CONCLUSION

La dépression est une pathologie neuropsychiatrique affectant 3 millions de personnes chaque année, de tout âge et de toute catégorie socio-professionnelle. Elle se caractérise par une tristesse, une perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation de soi, un sommeil ou un appétit perturbé, une certaine fatigue et des problèmes de concentration. À son paroxysme, elle peut conduire au suicide.

De nombreuses zones d'ombres existent encore sur les origines ou les mécanismes physiopathologiques de la dépression, mais de nouvelles pistes de recherches sont actuellement en cours.

Intervenant au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, le stress est un facteur prépondérant dans la survenue de cette maladie. Une étude menée par l'entreprise IMS Health en 2014 a montré que la consommation moyenne d'antidépresseurs en France était de 6,21 doses journalières, le vieillissement étant le principal facteur défavorable.

Une consommation excessive d'antidépresseurs entraîne, entre autres, une augmentation des accidents de la route, des AVC, des accidents cardiovasculaires et de nombreux effets secondaires.

Des alternatives existent afin de diminuer les phénomènes d'accoutumance et de syndrome de sevrage. En effet, un traitement pharmacologique adapté, associé à une psychothérapie et une alimentation adaptée vise à faire disparaître les symptômes dépressifs.



1. BELMAKER RH, AGAM G. Major depressive disorder. *N Engl J Med*. 2008 ; 358 : 55-68.
2. Inpes. Baromètre santé 2005 et 2010. 2012.
3. Comprendre choisir and Desguée et Massat. *Le guide de la dépression*. 2014.
4. EL-HAGE W et al. Resting-state cerebral blood flow in amygdala is modulated by sex and serotonin transporter genotype. *Neuroimage*. 2013 ; 76 : 90-97.
5. ETIEVANT A. Stimulation du cortex préfrontal: Mécanismes neurobiologiques de son effet antidépresseur. 2012. Université Claude BERNARD LYON 1.
6. SULLIVAN PF et al. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000 ; 157 : 1552-1562.
7. KENDLER KS et al. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry*. 2006 ; 163 : 109-114.
8. LESCH KP et al. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem*. 1993 ; 60 : 2319-2322.
9. LESCH KP et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 1996 ; 274 : 1527-1531.
10. CASPI A et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003 ; 301 : 386-389.
11. RISCH N et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA*. 2009 ; 301 : 2462-2471.
12. WEAVER IC et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci*. 2004 ; 7 : 847-854.
13. NESTLER EJ et al. Neurobiology of depression. *Neuron*. 2002 ; 34 : 13-25.
14. PARKER KJ et al. Neuroendocrine aspects of hypercortisolism in major depression. *Horm Behav*. 2003 ; 43 : 60-66.
15. BURKE HM et al. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2005 ; 30 : 846-856.
16. RAISON CL, MILLER AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry*. 2003 ; 160 : 1554-1565.
17. VALDEZ GR. CRF receptors as a potential target in the development of novel pharmacotherapies for depression. *Curr Pharm Des*. 2009 ; 15 : 1587-1594.
18. PAVLIDES C et al. Opposing roles of type I and type II adrenal steroid receptors in hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience*. 1995 ; 68 : 387-394.
19. LOUIS C et al. Antidepressant-like effects of the corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist, SSR125543, and the vasopressin 1b receptor antagonist, SSR149415, in a DRL-72 s schedule in the rat. *Neuropsychopharmacology*. 2006 ; 31 : 2180-2187.
20. BERTON O, NESTLER EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*. 2006 ; 7 : 137-151.
21. LAMBERT G et al. Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 ; 57 : 787-793.
22. MEYER JH et al. Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 ; 63 : 1209-1216.
23. GERSHON AA et al. Dopamine D2-like receptors and the antidepressant response. *Biol Psychiatry*. 2007 ; 61 : 145-153.
24. POZZO-MILLER LD et al. Impairments in high-frequency transmission, synaptic vesicle docking, and synaptic protein distribution in the hippocampus of BDNF knockout mice. *J Neurosci*. 1999 ; 19 : 4972-4983.
25. MONTEGGIA LM et al. Essential role of brain-derived neurotrophic factor in adult hippocampal function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 ; 101 : 10827-10832.
26. KAREGE F et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005 ; 136 : 29-37.
27. HOSHAW BA et al. Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res*. 2005 ; 1037 : 204-208.
28. DUMAN RS, MONTEGGIA LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006 ; 59 : 1116-1127.
29. PITTENGER C, DUMAN RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*. 2008 ; 33 : 88-109.
30. LEONARD BE. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Curr Immunol Rev*. 2010 ; 6 : 205-212.
31. DANTZER R et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008 ; 9 : 46-56.
32. LANQUILLON S et al. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2000 ; 22 : 370-379.
33. HANNESTAD J et al. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2011 ; 36 : 2452-2459.
34. KENIS G, MAES M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002 ; 5 : 401-412.
35. BERNARDINO L et al. Tumor necrosis factor-alpha modulates survival, proliferation, and neuronal differentiation in neonatal subventricular zone cell cultures. *Stem Cells*. 2008 ; 26 : 2361-2371.
36. TILLEUX S, HERMANS E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. *J Neurosci Res*. 2007 ; 85 : 2059-2070.
37. GAVILLET M et al. Modulation of astrocytic metabolic phenotype by proinflammatory cytokines. *Glia*. 2008 ; 56 : 975-989.
38. PITT D et al. Glutamate uptake by oligodendrocytes: Implications for excitotoxicity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2003 ; 61 : 1113-1120.
39. FEIGHNER JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry*. 1999 ; 60 Suppl 4 : 4-11.
40. FINBERG JP, YODIM MB. Selective MAO A and B inhibitors: their mechanism of action and pharmacology. *Neuropharmacology*. 1983 ; 22 : 441-446.
41. STAHL SM. Blue genes and the monoamine hypothesis of depression. *J Clin Psychiatry*. 2000 ; 61 : 77-78.
42. STAHL SM et al. Effectiveness of ipsapirone, a 5-HT-1A partial agonist, in major depressive disorder: support for the role of 5-HT-1A receptors in the mechanism of action of serotonergic antidepressants. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1998 ; 1 : 11-18.
43. STAHL SM et al. Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression. *Biol Psychiatry*. 2002 ; 52 : 1166-1174.
44. NIELSEN M et al. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake inhibitors. *Addiction*. 2012 ; 107 : 900-908.
45. JAKOBSEN JC. Systematic reviews of randomised clinical trials examining the effects of psychotherapeutic interventions versus «no intervention» for acute major depressive disorder and a randomised trial examining the effects of «third wave» cognitive therapy versus mentalization-based treatment for acute major depressive disorder. *Dan Med J*. 2014 ; 61 : B4942.
46. VON KM et al. Anxiety and depression in a primary care clinic. Comparison of Diagnostic Interview Schedule, General Health Questionnaire, and practitioner assessments. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 ; 44 : 152-156.

La dépression : quelles alternatives thérapeutiques ?

Références bibliographiques

47. PANOSSIAN A, WAGNER H. Stimulating effect of adaptogens: an overview with particular reference to their efficacy following single dose administration. *Phytother Res.* 2005 ; 19 : 819-838.
48. SPASOV AA et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. *Phytomedicine.* 2000 ; 7 : 85-89.
49. BRICHENKO VS et al. The use of herbal adaptogens together with tricyclic antidepressants in patients with psychogenic depressions. *Modern problems of pharmacology and search for new medicines.* 1986 .
50. BRICHENKO VS, SKOROKHODOVA T. Herbal adaptogens in rehabilitation of patients with depression, clinical and organisational aspects of early manifestations of nervous and mental diseases. 1987 .
51. DARBINYAN V et al. Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. *Nord J Psychiatry.* 2007 ; 61 : 343-348.
52. PERFUMI M, MATTIOLI L. Adaptogenic and central nervous system effects of single doses of 3% rosavin and 1% salidroside *Rhodiola rosea* L. extract in mice. *Phytother Res.* 2007 ; 21 : 37-43.
53. JANGID P et al. Comparative study of efficacy of l-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depressive episode. *Asian J Psychiatr.* 2013 ; 6 : 29-34.
54. IOVIENO N et al. Second-tier natural antidepressants: review and critique. *J Affect Disord.* 2011 ; 130 : 343-357.
55. KASPER S et al. Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract for the treatment of mild to moderate depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010 ; 20 : 747-765.
56. BRUNETON J. *Phytothérapie, les données de l'évaluation.* 2002 ; Paris: Lavoisier.
57. Natural Standard Monograph - *St John's wort Hypericum perforatum* L. <http://www.naturalstandard.com/databases/herbssupplements/all/stjohnswort.asp>. 2011.
58. UEBELHACK R et al. Efficacy and tolerability of *Hypericum* extract STW 3-VI in patients with moderate depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Adv Ther.* 2004 ; 21 : 265-275.
59. WOELK H. Comparison of *St John's wort* and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ.* 2000 ; 321 : 536-539.
60. HARRER G et al. Comparison of equivalence between the *St. John's wort* extract LoHyp-57 and fluoxetine. *Arzneimittelforschung.* 1999 ; 49 : 289-296.
61. LINDE K et al. *St John's wort* for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 ; CD000448.
62. HOSSEINZADEH H, NORAEI NB. Anxiolytic and hypnotic effect of *Crocus sativus* aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice. *Phytother Res.* 2009 ; 23 : 768-774.
63. AKHONDZADEH S et al. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytother Res.* 2005 ; 19 : 148-151.
64. AKHONDZADEH S et al. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complement Altern Med.* 2004 ; 4 : 12.
65. NOORBALA AA et al. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J Ethnopharmacol.* 2005 ; 97 : 281-284.
66. MOSHIRI E et al. *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine.* 2006 ; 13 : 607-611.
67. SAMARGHANDIAN S et al. Safranal treatment improves hyperglycemia, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharm Pharm Sci.* 2013 ; 16 : 352-362.
68. POMA A et al. Anti-inflammatory properties of drugs from saffron crocus. *Antinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2012 ; 11 : 37-51.
69. GEORGIADOU G et al. Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins, in an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett.* 2012 ; 528 : 27-30.
70. FUKUI H et al. Psychological and neuroendocrinological effects of odor of saffron (*Crocus sativus*). *Phytomedicine.* 2011 ; 18 : 726-730.
71. GHASEMI T et al. Antidepressant Effect of *Crocus sativus* Aqueous Extract and its Effect on CREB, BDNF, and VGF Transcript and Protein Levels in Rat Hippocampus. *Drug Res (Stuttg).* 2014 .
72. PAKOSTAS GI et al. Folate and S-adenosylmethionine for major depressive disorder. *Can J Psychiatry.* 2012 ; 57 : 406-413.
73. RUTJES AW et al. S-Adenosylmethionine for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 ; CD007321.
74. MATO JM et al. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol.* 2013 ; 12 : 183-189.
75. SALMAGGI P et al. Double-blind, placebo-controlled study of S-adenosyl-L-methionine in depressed postmenopausal women. *Psychother Psychosom.* 1993 ; 59 : 34-40.
76. DELLE CR et al. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am J Clin Nutr.* 2002 ; 76 : 1172S-1176S.
77. BERLANGA C et al. Efficacy of S-adenosyl-L-methionine in speeding the onset of action of imipramine. *Psychiatry Res.* 1992 ; 44 : 257-262.
78. PAKOSTAS GI. Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2009 ; 70 Suppl 5 : 18-22.
79. BAZINET RP, LAYE S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2014 ; 15 : 771-785.
80. MARTINS JG. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Nutr.* 2009 ; 28 : 525-542.
81. MOZAFFARI-KHOSRAVI H et al. Eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid in mild-to-moderate depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013 ; 23 : 636-644.
82. 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.* 2012 ; 36 : 764-785.

NOTES

- **Auprès des professionnels de la santé**

- **Mission** : diffuser les concepts de Diététique, de Micronutrition et d’Alimentation Santé
 - **Actions** : enseignements scientifiques, séminaires, colloques, congrès, articles médico-scientifiques et outils pédagogiques
- ### Auprès des patients
- **Mission** : information nutritionnelle pour promouvoir l’intérêt d’un accompagnement nutritionnel par un professionnel de santé
 - **Actions** : conférences, journées de rencontre, articles de presse et émissions télévisées

- Des tarifs préférentiels à des formations en Micronutrition, à des revues médicales,
- La mise à disposition de revues scientifiques et pédagogiques,
- Des lettres d'information présentant l'actualité de l'association et de la Micronutrition.



20, rue Émeriau – 75015 PARIS
Association loi 1901
Siège social : 55 Rue de l'Abbé Carton 75014 PARIS

Contact : www.iedm.asso.fr
Tel : 08 10 004 336