

ACIDES GRAS POLYINSATURES EN N-3 ET DEPRESSION : DES ESPOIRS POUR LA PREVENTION ET LA THERAPEUTIQUE

Pascal Grolier (INRA THEIX) et Pierre Astorg* (INRA Paris)

La dépression en santé publique

La dépression est une maladie neuropsychiatrique répandue : l'incidence cumulée sur la vie de la dépression unipolaire majeure est estimée actuellement entre 12 (hommes) et 25 % (femmes) en France [1]. Des formes moins graves (dépression mineure, symptômes dépressifs) sont également très répandues, leur prévalence étant environ 1,5 fois celle de la dépression majeure, d'après une étude européenne [2]. Dans tous les pays, l'incidence de la dépression est en augmentation, et elle atteint des sujets de plus en plus jeunes. De plus, pour diverses raisons, la dépression échappe encore souvent au diagnostic et au traitement. En France, qui est pourtant un des pays d'Europe où on prescrit le plus de psychotropes, seulement 51 % des patients souffrant de dépression majeure recevaient un traitement médicamenteux [2]. Par sa durée, ses récurrences fréquentes, l'incapacité qu'elle entraîne, les services médicaux qu'elle mobilise, et sa prévalence élevée, la dépression a des conséquences sociales lourdes, et un coût économique élevé. Selon l'OMS, elle est la quatrième cause d'incapacité professionnelle dans le monde [3]. De plus, on sait que la dépression est associée à un risque accru de mortalité [4], et un nombre croissant d'études montrent qu'elle est un facteur de risque indépendant pour d'autres maladies chroniques, telles que les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires, des cancers, la démence... [5-8]. Dans beaucoup de pays développés et notamment en France, la dépression est donc un problème majeur de santé publique, et la recherche de facteurs de prévention est un enjeu important.

En dehors des facteurs de risque connus (événements de vie stressants, facteurs génétiques), les grandes variations d'incidence entre populations laissent supposer l'influence de facteurs environnementaux ou socioculturels, pour l'instant non identifiés. Un ensemble de recherches diverses, mais convergentes, ont, ces dernières années, mis en évidence un lien entre les acides gras polyinsaturés (AGPI) en n-3 et la physiopathologie et le traitement de la dépression [9], et suggèrent la possibilité d'une influence de l'apport alimentaire en AGPI en n-3 sur la survenue de la dépression.

Les acides gras polyinsaturés dans l'alimentation

Les AGPI essentiels appartiennent à deux familles : n-6 et n-3, dérivés de deux précurseurs, l'acide linoléique (18 : 2 n-6) et l'acide α -linoléique (18 : 3 n-3), tous deux d'origine végétale. L'organisme humain (et animal) ne peut les synthétiser, et doit les trouver dans son alimentation. Outre l'acide α -linoléique, les principaux AGPI en n-3 sont l'acide eicosapentaénoïque (20 : 5 n-3, EPA), l'acide docosapentaénoïque (22 : 5 n-3, DPA), et le docosahexaénoïque (22 : 6 n-3, DHA), constituants membranaires ubiquitaires, et que l'organisme peut synthétiser à partir de l'acide α -linoléique apporté par l'alimentation. Cette biosynthèse est cependant de rendement limité chez l'Homme, et un apport minimal en DHA est actuellement recommandé, en plus de l'apport en acide α -linoléique [21]. Les deux familles d'AGPI sont en compétition pour leur métabolisme et leur incorporation dans les membranes, et un apport élevé d'AGPI en n-6 augmente le besoin en AGPI en n-3. Un ratio des apports AGPI en n-6/AGPI en n-3 (ou linoléique/ α -linoléique) compris entre 5 et 10 est actuellement conseillé [10]. Dans l'alimentation, les AGPI en n-3 proviennent à la fois de sources végétales et animales. L'acide α -linoléique est abondant dans certaines huiles alimentaires (colza, soja), dans les margarines et les noix; d'autres corps gras (maïs, olive, beurre) en contiennent de petites quantités, de même que les viandes et les produits laitiers.

Les AGPI en n-3 à longue chaîne (EPA, DPA, DHA) sont uniquement d'origine animale, la principale source étant les poissons gras (truite, hareng, sardine, anchois, maquereau, etc.). Depuis plusieurs décades, la généralisation en Europe de l'emploi d'huiles végétales riches en acide linoléique et dépourvues d'acide α -linoléique (tounesol, arachide) a résulté en une forte augmentation de l'apport en AGPI en n-6 et une diminution de l'apport en AGPI en n-3. En France, l'apport en acide linoléique est un des plus faible d'Europe, très en dessous de l'apport recommandé chez une large majorité de la population [11].

Données épidémiologiques et cliniques

Des corrélations géographiques internationales montrent une relation inverse entre la consommation de poisson et l'incidence de la dépression majeure [12]. Ainsi, dans des pays asiatiques à forte consommation de poisson comme le Japon et la Corée, la prévalence de dépression est faible (0,1 à 2 %) [12]. La même association existe pour la dépression du post-partum, dont l'incidence est plus faible dans les pays où la consommation de poisson et la teneur en DHA du lait de femme sont plus élevées [13]. Cependant l'association observée peut être due à de nombreux facteurs de confusion, notamment des facteurs génétiques, économiques et socio-culturels.

Chez des patients déprimés, on a observé une diminution des teneurs en EPA, dans les lipides du plasma ou des érythrocytes par rapport à celles de sujets témoins [14]. Cette diminution ne disparaît pas au cours de l'amélioration due à un traitement antidépresseur, ce qui suggère qu'elle n'est pas liée à l'état dépressif. Dans une autre étude, la teneur en DHA du tissu adipeux de sujets sains ou modérément déprimés est inversement corrélée à l'intensité de la dépression [15]. Sachant que les acides gras du tissu adipeux ont une demie-vie de plusieurs années, et que leurs teneurs sont déterminés par les apports alimentaires lors des années précédant le prélèvement, ce dernier résultat suggère qu'un régime alimentaire pauvre en DHA augmente le risque de dépression. Globalement, les diverses études suggèrent deux explications, non exclusives l'une de l'autre : 1) il existe des perturbations du métabolisme des AGPI au cours de la dépression, pouvant entraîner un besoin accru en AGPI en n-3 et une baisse de leurs teneurs sanguines ou tissulaires ; 2) une situation antérieure de déficience relative en AGPI en n-3 a prédisposé les sujets à la dépression.

Dès 1981, des essais isolés et non contrôlés font état d'effets antidépresseurs de doses importantes d'huile de lin (50 % d'acide α -linoléique) sur des patients déprimés [16]. Ces dernières années, l'huile de poisson, riche en EPA et en DHA, puis des formes purifiées (esters éthyliques) d'EPA et de DHA ont fait l'objet d'essais thérapeutiques plus systématiques. Dans un essai contre placebo chez des patients déprimés sous traitement, l'administration de 4,4g d'EPA + 2,2g de DHA/jour pendant 8 semaines améliore l'état des patients [17]. Ces résultats ont été confirmés par 8 autres études. En attendant de nouveaux résultats, on peut retenir que l'EPA à la dose de 1 à 2 g/jour et le mélange EPA + DHA (huile de poisson) à des doses allant jusqu'à 6 g d'EPA + 3 g de DHA/jour, ont montré des effets antidépresseurs sur différents types de patients, la plupart du temps en association avec un traitement standard.

Aspects mécanistiques

Les AGPI en n-3, notamment les AGPI n-3 à longue chaîne, sont des composants importants des membranes des cellules cérébrales, tant des neurones que des cellules gliales. Ils agissent sur de nombreux mécanismes physiologiques et cellulaires susceptibles d'expliquer leurs effets sur l'état dépressif.

AGPI en n-3 et phénomènes inflammatoires au cours de la dépression

De nombreux travaux ont mis en évidence une composante immunologique dans la physiopathologie des troubles de l'humeur. La dépression s'accompagne d'une réponse immunitaire complexe, comprenant à la fois une immunosuppression et une activation de l'immunité cellulaire, et qui influe sur le niveau des neuromédiateurs. Or les réponses immunitaires sont régulées par les eicosanoïdes dérivés des acides gras essentiels. Des AGPI en n-6, l'acide ω -linoléique (18 :3 n-6) et l'acide arachidonique (20 :4 n-6) sont précurseurs d'eicosanoïdes pro-inflammatoires. A l'inverse, les eicosanoïdes dérivés des AGPI en n-3 possèdent des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Chez des patients déprimés, on a observé une diminution de la vitamine E dans le sang, signe de stress oxydatif systémique lié à l'activation immunitaire. Enfin, on a observé que la réponse inflammatoire induite par un stress psychique chez des volontaires est d'autant plus marquée que le rapport AGPI en n-6/AGPI en n-3 dans les lipides sanguins est élevé au départ, ce qui suggère qu'un apport supplémentaire en AGPI en n-3 pourrait la réduire [18].

AGPI en n-3 et neurophysiologie de la dépression

Les AGPI en n-3 jouent un rôle essentiel dans la formation et le fonctionnement du tissu nerveux, et leur carence précoce entraîne des troubles visuels, neurologiques et cognitifs chez l'animal et chez l'enfant. Chez le rat, la carence en AGPI en n-3 entraîne des altérations des voies de neurotransmission, en particulier les voies impliquant la sérotonine, la dopamine et l'acétylcholine [19], d'une manière en partie analogue à ce qu'on observe lors de la dépression chez l'animal et chez l'homme. Enfin, la neurogénèse chez l'adulte, récemment mise en évidence chez l'homme, est abaissée lors de la dépression et lors du stress, alors que l'apoptose neuronale est accrue, et les antidépresseurs inversent ces phénomènes [20]. Ainsi, une dérégulation de la plasticité neuronale pourrait être un des mécanismes de la dépression. Comme les antidépresseurs, les acides gras en n-3, en particulier l'EPA et le DHA, diminuent l'atrophie et l'apoptose neuronales chez l'animal.

Conclusion et recommandations

Au total, il y a plus qu'une présomption d'une implication des AGPI en n-3 dans les troubles de l'humeur et en particulier la dépression, qui commencent à être démontrés dans des essais cliniques, appuyés sur des potentialités mécanistiques solides. Cela n'implique pas nécessairement que la déficience en AGPI en n-3 soit facteur de risque de la dépression. Dans une optique de santé publique, des études prospectives, mettant en relation la consommation de poisson et d'AGPI en n-3 avec la survenue ultérieure de troubles de l'humeur (dépression majeure, dépression du post-partum et autres syndrômes dépressifs), permettront d'apporter de nouveaux éléments sur leur rôle comme facteur de prévention.

Par ailleurs, les essais cliniques d'huile de poisson, de l'EPA et du DHA (et de leur association) doivent se poursuivre, en vue de rechercher les conditions de leur efficacité dans le traitement des troubles de l'humeur : il s'agit de déterminer sur quels types de patients déprimés ces acides gras, seuls ou en association, sont efficaces (dépression majeure, dépression post-natale, etc.), sur quelles phases de la maladie (traitement d'un épisode ou traitement d'entretien), et s'ils ont un effet en monothérapie, ou seulement en traitement adjuvant, et à quelles doses. En traitement adjuvant, les AGPI en n-3 laissent espérer une augmentation du taux de réponse aux antidépresseurs, voire une réponse plus rapide. Si leur efficacité en monothérapie était démontrée, les AGPI en n-3 pourraient être une option thérapeutique précieuse.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer les doses efficaces avant de proposer éventuellement de nouvelles recommandations en AGPI n-3. Enfin, d'autres nutriments et micronutriments semblent être associés à un moindre risque de dépression, notamment la vitamine B9, mais la documentation sur ce sujet reste modeste.

Bibliographie

1. Kovess V. *Epidémiologie de la dépression*. Encéphale, sp I, 3-7, 1996.
2. Lépine JP, Gatspar M, Mendlewicz A, Tylee A, on behalf of the DEPRES Steering Committee. *Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society)*. Internat Clin Psychopharmacol, 12, 19-29, 1997.
3. Murray CJL, Lopez AD eds. *Global burden of disease : a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Boston, USA, Harvard University Press, 1996.
4. Cuijpers P, Smit P. *Excess mortality in depression : a meta-analysis of community studies*. J Affective Disord, 72, 227-236, 2002.
5. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. *The relationship of depression to cardiovascular disease. Epidemiology, biology, and treatment*. Arch Gen Psychiatry, 55, 580-592, 1998.
6. Krishnan KR. *Depression as a contributing factor in cerebrovascular disease*. Am Heart J, 140, 70-76, 2000.
7. Penninx BWJH, Guralnik JM, Pahor M, et al. *Chronically depressed mood and cancer risk in older persons*. J Nat Cancer Inst, 90, 1888-1893, 1998.
8. Kessing LV, Nilsson FM. *Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illness*. J Affective Disord, 73, 261-269, 2003.
9. Locke CA, Stoll AL. *Omega-3 fatty acids in major depression*. in Simopoulos AP, Pavlou KN, eds : *Nutrition and fitness : diet, genes, physical activity and health*. World Rev Nutr Diet, Basel : Karger, vol 89, pp. 173-85, 2001.
10. Legrand P, Bourre JM, Descomps B, et al. 3. *Lipides*. In Martin A, ed. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3^{ème} édition*. Paris : Lavoisier Technique & Documentation, pp. 63-82, 2001.
11. Hulshof KFAM, van Erp-Baart MA, Anttolainen M, et al. *Intake of fatty acids in Western Europe with emphasis on trans fatty acids : the TRANSFAIR study*. Eur J Clin Nutr, 53, 143-157, 1999.
12. Hibbeln JR. *Fish consumption and major depression*. Lancet, 351, 1213, 1998.
13. Hibbeln JR. *Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression : a cross-national, ecological analysis*. J Affective Disord, 69, 15-29, 2002.
14. Peet M, Murphy B, Shay J, Horrobin D. *Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients*. Biol Psychiatry, 43, 315-319, 1998.
15. Mamalakis G, Tornaritis M, Kafatos A. *Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 67, 311-318, 2002.

16. Rudin DO. *The major psychoses and neuroses as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome : substrate pellagra*. **Biol Psychiatry**, 16, 837-850, 1981.
17. Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. *Omega-3 fatty acids in major depressive disorder : a preliminary double-blind, placebo-controlled trial*. **Eur Neuropsychopharmacol**, 13, 267-271, 2003.
18. Maes M, Christophe A, Bosmans E, *et al*. *In humans, polyunsaturated fatty acid levels predict the response of proinflammatory cytokines to psychologic stress*. **Biol Psychiatry**, 47, 910-920, 2000.
19. Aid S, Vancassel S, Poumes-Ballihaut C, *et al*. *Effect of a diet-induced n-3 PUFA depletion on cholinergic parameters in the rat hippocampus*. **J Lipid Res**, 44, 1545-1551, 2003.
20. Jacobs BL, van Praag H, Gage FH. *Adult brain neurogenesis and psychiatry : a novel theory of depression*. **Mol Psychiatry**, 5, 262-269, 2000.