

Approche nutritionnelle et chronobiologique des états de l'humeur

Olivier Coudron

La variation des états d'humeur est due en grande partie à des événements de la vie, des circonstances psychologiques, relationnelles ou sociales de l'individu. Toutefois, l'adaptation à ces événements dépend intimement des neurotransmetteurs monoaminergiques présents dans le système nerveux central et périphérique. En effet, le système monoaminergique est au cœur de la régulation des fonctions cognitives, des affects et des comportements de l'individu. La plupart des drogues et psychotropes utilisés en psychiatrie et en neurologie agissent sur les monoamines cérébrales.

Parmi les nombreux facteurs susceptibles de modifier l'équilibre et la biosynthèse des différents neurotransmetteurs, nous envisagerons les facteurs génétiques, environnementaux et nutritionnels.

Les facteurs génétiques

Ils sont de mieux en mieux connus mais restent toutefois actuellement peu accessibles à la thérapeutique. Il existe des prédispositions constitutionnelles favorisant ou inhibant la biosynthèse de certains neurotransmetteurs. Cette action s'effectue principalement par l'intermédiaire de l'expression phénotypique de certains enzymes

(COMT, hydroxylases, méthyltransférases, etc.).

Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux regroupent l'ensemble des affects et des phénomènes d'apprentissage mis en place dès la plus jeune enfance. Les approches psychothérapeutiques, et plus particulièrement cognitivo-comportementales, permettent aujourd'hui d'avoir un moyen d'action efficace pour modifier l'équilibre de ces neuromédiateurs et résoudre un grand nombre de dysfonctionnements.

Les facteurs nutritionnels

Les facteurs nutritionnels influent profondément sur la biosynthèse des principaux neuromédiateurs cérébraux. Ils interviennent aux différents niveaux de la chaîne métabolique de ces neuromédiateurs : synthèse, stockage, libération, récepteurs, second messenger, etc.

Un grand nombre de nutriments et micronutriments sont directement impliqués dans ces chaînes métaboliques : cofacteurs enzymatiques nécessaires à la biosynthèse, la méthylation, la synthèse des énergies

(ATP), etc. :

- les oligo-éléments : cofacteurs enzymatiques,
- les acides aminés essentiels : précurseurs de certains neurotransmetteurs, action neuromodulatrices pour certains,
- les acides gras essentiels : ils interviennent dans les membranes cellulaires, précurseurs de cytokines, jouant un rôle de neuromodulateurs,
- les sérines et la choline : précurseurs de certains neuromédiateurs tels que l'acétylcholine, augmentation du taux de glucose, action sur les récepteurs NMDA, etc.

Principaux neurotransmetteurs en relation avec le statut nutritionnel

A ce jour, de nombreux neurotransmetteurs ont été identifiés. Parmi les plus importants concernés par d'éventuels déficits nutritionnels, citons les deux catécholamines principales (dopamine et noradrénaline) ainsi que l'indolamine, dont la plus connue est la sérotonine.

Rôle des catécholamines et des indolamines

La dopamine

La dopamine est synthétisée à partir de deux acides aminés précurseurs, la phénylalanine et la tyrosine. Cette biosynthèse se fait directement au niveau du neurone sous l'influence d'une enzyme clef, la tyrosine hydroxylase.

Elle intervient dans l'initiation de l'action. Au niveau cognitif, la dopamine joue un rôle majeur dans l'initiation de l'action, dans l'organisation et la structuration de la pensée ainsi que dans l'attention. « Ce que l'on conçoit bien s'énonce clairement, / Et les mots pour le dire arrivent aisément » : ces vers de Boileau, devenus expression courante, expriment bien le rôle principal

de la dopamine, dont le déficit se traduit par des difficultés d'élaboration et de structuration de la mémoire immédiate, de la pensée et de l'intention, connues sous le terme de « déficit neurobiologique post-cinquante ». Ce tableau clinique correspond à un ralentissement cognitif accompagné de baisse de la motivation, des intérêts, de repli sur soi, et vont conduire à un tableau plus complexe de dépression dopaminodépendante.

La noradrénaline

Sa synthèse se fait également à partir d'un acide aminé, la tyrosine, utilisant de l'énergie (ATP), et en présence de vitamines du groupe B, d'acide ascorbique et de cuivre. La noradrénaline est stockée dans les cellules, ce qui requiert de l'énergie (ATP, magnésium, vitamines B, etc.).

Elle intervient dans les facultés d'éveil, d'apprentissage, de mémoire, mais également dans les circuits du plaisir et d'amplification de l'action. Le ralentissement de la sécrétion ou une baisse dans sa biosynthèse se traduira par des troubles mnésiques, difficultés d'apprentissage, une baisse des désirs, de la libido, une anhédonie, une tristesse, voire une souffrance morale. A terme, un tel déficit conduit à une dépression, anciennement appelée « dépression ralentie ».

La sérotonine

La synthèse de la sérotonine a lieu principalement dans les neurones et dans certaines cellules entérochromaffines du plexus gastro-intestinal. Elle est synthétisée à partir d'un acide aminé essentiel, le tryptophane, dont l'apport est exclusivement alimentaire. En présence de tryptophane hydroxylase, d'oxygène, de vitamines du groupe B et de fer, ce tryptophane est transformé en sérotonine à travers de nombreuses étapes de décarboxylation.

Cette indolamine intervient dans la voie de

contrôle des pulsions et dans les circuits d'inhibition de l'action. Son rôle complexe et ubiquitaire s'exprime à travers différents tableaux cliniques.

La sérotonine permet de gérer la primarité grâce à la prise de recul, la patience, la tempérance. Un déficit se traduira par un comportement impatient et primaire. Elle permet également le contrôle de l'agressivité. Tout déficit se manifestera à des degrés divers par un comportement agressif allant de la simple irritabilité aux grandes pulsions hétéro-agressives.

Elle intervient dans le contrôle des pulsions addictives et tout particulièrement dans certains troubles du comportement alimentaire. Le tableau caractéristique d'un déficit en sérotonine est connu sous le nom de « compulsion glucidique ». Il se traduit par une appétence accrue pour certains groupes d'aliments, notamment les sucres rapides, le chocolat, l'alcool, les viennoiseries, et parfois le pain et les fromages. Ces pulsions se manifestent principalement entre 17 et 22 h, sont difficilement contrôlables et suivies d'une sensation de bien-être.

Protéines, glucides et neurotransmetteurs

Les travaux de Richard Wurtman ont permis de mettre en évidence l'influence d'un régime carencé en aminés essentiels précurseurs des neuromédiateurs sur la biosynthèse de ces derniers. Un régime artificiellement carencé en tyrosine ou tryptophane chez la souris entraîne en quelques jours une baisse de la production du neurotransmetteur dont il est le précurseur. Peu après, des signes dysfonctionnels comportementaux, cognitifs ou des troubles de l'humeur apparaîtront. L'enrichissement en acides aminés précurseurs de la diététique de la souris permet de rétablir l'équilibre des neurotransmetteurs et de corriger les signes cliniques de troubles cognitifs dépressifs.

Tout déficit perturbera l'équilibre des neurotransmetteurs, entraînant des perturbations cliniques et des troubles fonctionnels sur les aspects cognitifs, comportementaux ou sur l'humeur. Certains déficits durables auront des conséquences irréversibles, créant des troubles lésionnels. C'est le cas des déficits en folates.

Wurtman a établi l'existence de relations linéaires entre l'apport de précurseurs de neurotransmetteurs, notamment des acides aminés et de leurs métabolites :

- ainsi, un apport adapté en phénylalanine et en tyrosine va permettre la synthèse adéquate de dopamine et de noradrénaline ; un apport adapté en tryptophane permettra la synthèse de sérotonine ;
- un déficit d'apport ou une baisse de disponibilité cérébrale en phénylalanine et en tyrosine aura pour conséquence immédiate une difficulté de synthèse en ces deux catécholamines ; un déficit d'apports en tryptophane ou un défaut de biodisponibilité cérébrale entraînera une déficience en sérotonine ;
- une supplémentation va induire une augmentation de la production du neurotransmetteur : cette relation est linéaire, avec un « rendement » de l'ordre de 50% pour la voie de la sérotonine et du tryptophane, mais « saturable » pour la voie de la dopamine, du fait de l'existence d'un rétrocontrôle négatif via les tyrosinehydroxylases. La supplémentation en acides aminés devra dans ce dernier cas être « étalée » dans le temps tout en respectant la chronobiologie (cf. *infra*).

Le déficit en tyrosine

Les carences d'apports en mode alimentaire sont exceptionnelles. Une alimentation normalement équilibrée en glucides et protides fournit suffisamment de tyrosine pour une activité cérébrale normale. Toutefois, les réserves et la biodisponibilité cérébrale en tyrosine sont quasiment inexistantes. Un

apport régulier en protéines alimentaires riches en tyrosine est donc nécessaire pour une fonction cérébrale normale. Quelques situations particulières nécessitent toutefois un apport en tyrosine supérieur à la normale : il s'agit des étudiants, des personnes âgées et des adultes en période d'efforts intellectuels intenses.

L'assimilation intestinale de la tyrosine ne présente en général pas de difficultés. Toutefois, certaines pathologies intestinales, telles que la maladie cœliaque, entraînent un déficit sanguin et donc par voie de conséquence un déficit cérébral en tyrosine. Un repas trop riche en glucides rapides entraînera une réponse insulémique importante qui va dévier la tyrosine vers le cycle tricarboxylique au détriment de la voie cérébrale.

Des stress fréquents mal gérés entraînent une augmentation de la sécrétion des glucocorticoïdes qui activeront une enzyme hépatique, la TAT (tyrosine amino-transférase), favorisant le détournement vers les voies périphériques de la tyrosine disponible.

Le déficit en tryptophane

Le déficit de cet acide aminé précurseur de la sérotonine est fréquent et peut avoir plusieurs causes :

- apport trop faible par manque de consommation de protéines contenant beaucoup de tryptophane (mode alimentaire restrictif en légumineuses, produits laitiers, etc.),
- dégradation du tryptophane contenu dans l'alimentation par cuisson excessive,
- dégradation du tryptophane en indican chez les patients constipés présentant des troubles de la flore intestinale,
- compétition au niveau de l'absorption intestinale avec d'autres acides aminés,
- utilisation accrue du tryptophane au niveau hépatique, comme les précurseurs de la vitamine B3, l'acide nicotinique, notam-

ment chez les personnes prenant une pilule contraceptive ou différents xénobiotiques, - la compétition lors du passage de la barrière hémato-encéphalique avec les acides aminés en concurrence, notamment acides aminés branchés, tyrosine, phénylalanine, valine, leucine, isoleucine.

Optimisation de la diététique et supplémentation micronutritionnelle

Une forte concentration en précurseurs accroît non seulement la libération du neurotransmetteur mais également sa transmission. En cas de déficit supposé ou de signes cliniques évoquant ces déficits ou dysfonctions, il est légitime d'avoir recours à des stratégies nutritionnelles en première intention.

Afin d'optimiser l'apport des précurseurs, il convient de respecter les règles de la chrononutrition et de la chronobiologie. La biosynthèse des catécholamines se fait préférentiellement lors de la première partie de la journée, le matin et en début de journée. Inversement, la synthèse des indolamines se fera en début d'après-midi et en fin d'après-midi pour une libération en soirée et au cours des premières heures de la nuit. La sérotonine sera préférentiellement libérée en début de soirée.

Une intervention nutritionnelle devra donc respecter un apport idéal de ces acides aminés précurseurs ainsi que les horaires de prise de ces aliments ou des compléments alimentaires

Amélioration de l'axe dopaminergique et noradrénergique

Cette intervention se fera préférentiellement autour du petit déjeuner :

- sur le plan diététique, proposer un petit déjeuner riche en protéines : fromages, char-

cuterie, un œuf, etc.,

- éviter un apport de sucres rapides (pas de sucreries, pas de café trop sucré, etc.) afin d'éviter de créer une dérive périphérique de la tyrosine,
- en cas de déficit important, de troubles fonctionnels majeurs, apporter des compléments alimentaires riches en tyrosine : gélules de tyrosine dosées à 500 mg une demi-heure avant le petit déjeuner ou deux heures après celui-ci (dose recommandée entre 500 mg et 2,20 g),
- apport de cofacteurs vitaminiques riches en vitamine B et vitamine C,
- apport de cuivre le cas échéant,
- éventuellement complexe micronutritionnel de polypeptides riches en phénylalanine et en tyrosine, associé aux cofacteurs enzymatiques vitaminiques nécessaires.

Amélioration de l'axe sérotoninergique

Afin d'optimiser la biosynthèse de la sérotonine, il est important de créer un gradient favorable aux glucides. Il faudra donc, dans le courant de l'après-midi, éviter de consommer une trop grande quantité de protéines et favoriser la consommation de glucides, voire de glucides rapides, en apportant des produits laitiers riches en tryptophane dans un contexte glucidique pour favoriser la biosynthèse de la sérotonine. Les compulsions glucidiques vues précédemment sont l'exemple typique de diététique sérotoninergique. Les précurseurs sont les noix de cajou, le chocolat, certains produits laitiers, la banane, certains légumes secs, certains haricots, etc.

Le thérapeute doit souvent avoir recours à des complexes micronutritionnels contenant des précurseurs de la sérotonine sous forme de polypeptides hautement assimilables. Ces compléments alimentaires seront à prendre loin de toute prise de protéines. Il est possible de favoriser la biodisponibilité du tryptophane circulant

par un apport d'oligo-éléments de lithium à dose nutritionnelle. Un apport en cofacteurs indispensables à la biosynthèse de ces neurotransmetteurs (magnésium, vitamines, fer, etc.) sera évidemment conseillé.

Bibliographie

- Allain H. *Dopamine et vieillissement : bases physiologiques du déficit neurobiologique de la post-cinquante*. Rev. Prat. (Paris), **38**, 25 (Suppl.), 25-28, 1988.
- Bailis D. *Les aspects neuro-endocriniens des troubles de l'humeur*. Ed. Doin, 1995.
- Bartus R.T. et al. *The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction*. Science, **217**, 1982.
- Benoit O. et al. *Le sommeil humain*. Ed. Masson, Paris, 1995.
- Blier P. et al. *Le système à sérotonine et la réponse antidépressive*. Médecine/sciences, **13**, 519-526, 1997.
- Bourre J.-M. *La diététique du cerveau*. Ed. Odile Jacob, Paris, 1990.
- Bourre J.-M. *La diététique de la performance*. Ed. Odile Jacob, Paris, 1995.
- Ceiv. *Seniors. La juste mesure en vitamines. L'adéquation du statut vitaminique du sujet âgé est fondamentale pour son comportement et son humeur*. 1997.
- Delgado P. L. et al. *Monoamines and the mechanism of antidepressant action: Effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants*. Psychopharmacol. Bull., **29**, 3, 1993.
- Epelbaum J. *Neuropeptides et neuromédiateurs*. Ed. Inserm, Paris, 1995.
- Ferreri M. *Approche épidémiologique de l'inhibition en médecine générale*. La Presse médicale, n° 24, 1997.
- Ferstrom et al. *Brain serotonin content, physiological dependence on plasma tryptophan levels*. Science, **173**, 149-152, 1971.
- Ferstrom et al. *Brain serotonin content, increase following ingestion of carbohydrate diet*. Science, **174**, 1023-1025, 1971.
- Ferstrom et al. *Brain serotonin content, physiological regulation by plasma neutral amino acids*. Science, **178**, 414-416, 1972.
- Garvey M. et al. *Does 24-h urinary MHPG predict treatment response to antidepressants? A review*. J. Affect. Disord., **20**, 173-179, 1990.
- Gelenberg A. L. et al. *Neurotransmitter precursors for the treatment of depression*. Psychopharmacol. Bull., **18**, 1, 1982.
- Gelenberg A. L. et al. *Tyrosine for the treatment of depression*. Am. J. Psychiatry, **137**, 5, 1980.
- Glowinski J. *Neurosciences : progrès et perspectives*. M.S., **2**, 8-9, 1986.
- Haffen E. et al. *Neurobiologie de la dépression*. Rev.