

Acides gras oméga-3 et psychiatrie en 2007

I. Les troubles dépressifs

Olivier Coudron

Introduction

Si les relations entre la consommation des acides gras oméga-3 et les maladies cardiovasculaires sont maintenant bien établies, il n'en est pas encore de même en ce qui concerne les liens avec la psychiatrie. Toutefois, de plus en plus d'études semblent confirmer les liens forts entre la nutrition et plus particulièrement la consommation d'acides gras oméga-3 et un grand nombre de troubles neuropsychiatriques.

Tout comme en cardiologie, nous sommes frappés de la discordance entre les bénéfices d'une consommation adaptée et optimale en acides gras oméga-3 pour une meilleure santé mentale et l'absence quasi totale de recommandations dans ce domaine. Pourtant, elles sont nombreuses. Au cours de cet article, nous traiterons principalement de la dépression, laissant à un prochain numéro le soin d'aborder le domaine important des troubles du comportement de l'enfant avec déficit de l'attention et/ou enfants hyperkinétiques, ainsi que les maladies neurodégénératives au premier rang desquelles les démences et plus particulièrement la maladie d'Alzheimer.

Le paradoxe de la dépression

Au premier rang des affections neuropsychiatriques nous trouvons les troubles de l'humeur et plus particulièrement les dépressions majeures. En Europe, on estime que plus de 10% de la population est atteinte de troubles dépressifs majeurs, ce qui fait de cette affection un véritable problème de santé publique. Par ailleurs, on observe depuis quelques années un nombre croissant de dépression de l'adulte jeune et de l'enfant. Le diagnostic de dépression majeure est souvent méconnu et sous-évalué, probablement plus encore en pédiatrie. Il est probable que plus de 40% des sujets atteints de dépression n'ont jamais consulté directement pour cette affection. De ce fait, à peine 50% des sujets diagnostiqués comme dépressifs reçoivent un traitement médicamenteux adapté. Parallèlement à cette prise en charge encore imparfaite, on estime aujourd'hui en France et en Belgique que plus de 11% de la population générale consomment régulièrement un médicament psychotrope (anxiolytique, hypnotique, antidépresseur). Nous sommes face à un constat inquiétant : une grande partie de la population souffre de troubles majeurs

de l'humeur et n'est pas suffisamment bien prise en charge pour cette affection redoutable et une grande partie de la population consomme des psychotropes de façon régulière ou chronique, ce qui n'est certainement pas sans conséquences compte tenu des effets secondaires majeurs de ces classes pharmacologiques.

Une nouvelle voie

La nutrition pourrait bien être une nouvelle voie de prise en charge de la population générale et plus particulièrement de la population atteinte de troubles neuropsychiatriques. Bien sûr, il existe de nombreux paramètres intervenant dans la genèse de la maladie. Des facteurs génétiques semblent bien être en cause dans l'étiologie de certaines formes de dépression. De même, l'environnement, les paramètres socioculturels, les événements de vie stressants participent certainement de façon importante à la genèse des troubles. Mais depuis peu, de nombreuses équipes de recherche mettent en évidence des liens étroits avec la nutrition. Au cœur de ceux-ci, la place des acides gras oméga-3 semble prédominante.

Des études épidémiologiques mettent en évidence une corrélation inverse entre la consommation de poisson et l'incidence de la dépression, notamment dans les pays tels que la Corée, le Japon et Taïwan. En Europe, une telle corrélation se retrouve également. Non seulement ce lien existe avec la dépression mais il se retrouve pour des affections telles que les troubles bipolaires (types 1 et 2 et spectre bipolaire) (Noaghiul & Hibbeln *et al.*). Les populations qui consomment le plus de poissons gras des mers froides riches en acides gras oméga-3 ont une probabilité moindre de faire une dépression. Cette corrélation est de l'ordre de 0,84, ce qui explique plus de la moitié des différences qui peuvent varier de 20 à 40 dans les taux de dépression entre des pays tels que la Nouvelle-Zélande (5,2% de la population) et le Japon (0,12%). De même en Finlande,

les personnes qui consomment le plus de poisson présentent un risque plus faible de faire une dépression (1,6 fois moins de risque) après ajustements de tous les autres facteurs sociaux (démographiques, habitudes de vie, sexe, âge, niveau d'éducation, salaires, niveau général de santé, consommation de tabac, alcool ou de café, activité physique, etc.) (Kuopio *et al.*). Au Japon, pays fort consommateur de poissons mais pour lequel on retrouve un taux de suicide élevé associé à de nombreux paramètres socio-économiques et culturels, on retrouve également une relation forte entre suicide et consommation des poissons gras. Les forts consommateurs de poissons font nettement moins de suicide après ajustements de l'ensemble des autres paramètres impliqués dans cette pathologie (Hirayama *et al.*).

Par ailleurs, cette corrélation n'intéresse pas que les patients atteints de troubles majeurs de l'humeur mais également concerne une meilleure « santé mentale » de la population générale. En effet, en Nouvelle-Zélande, des données épidémiologiques de type études transversales montrent que la sensation de bien-être émotionnel et psychique est associée à la forte consommation de poissons riches en acides gras oméga-3.

Des confirmations biologiques

Ces corrélations épidémiologiques ont parallèlement été confortées par des liens entre la survenue des troubles et les valeurs biologiques reflétant le statut en acides gras oméga-3 des sujets. La mesure du taux de l'acide gras oméga-3 à longue chaîne EPA est diminuée chez les sujets déprimés par rapport aux sujets témoins (Noaghiul et Hibbeln *et al.*). De plus, l'intensité des troubles dépressifs est liée à l'intensité du déficit. Plus le taux sanguin d'EPA est bas, plus forte est la dépression (Edwards et Peet). De même, le rapport EPA/AA semble un marqueur pertinent qui reflète l'équilibre fonctionnel entre la série oméga-3 et la série oméga-6. Nous savons que lors du

développement neuronal les acides gras polyinsaturés oméga-3 comme le DHA et les oméga-6 comme l'AA sont tous deux indispensables pour un développement optimal du SNC du nouveau-né. Toutefois, chez l'adulte, l'AA en excès par rapport à l'EPA peut s'avérer délétère, entre autres en favorisant la voie des prostaglandines de la série 2 à caractère pro-inflammatoire. Idéalement, le rapport EPA+DHA/AA devrait se situer le plus proche de 1/1 chez l'adulte et en tout état de cause entre 1/5 et 1/1. Il existe effectivement une forte corrélation négative entre ce marqueur biologique et l'intensité de la dépression clinique (Maes, Smith *et al.*, Adams et Lawson). Plus le ratio diminue, plus on constate des scores élevés aux échelles d'évaluation cliniques de la dépression.

Au cours de l'âge, ces données se confirment. Dans une étude portant sur plus de 4 000 personnes âgées de plus de 60 ans, on retrouve cette diminution du taux d'oméga 3 chez les sujets déprimés (Tiyaemer et Van Thuil). Certains auteurs ont étudié les liens avec un acide gras oméga-3 en C22, le plus long mais aussi le plus fragile et plus rare chez l'homme : le DHA. Les dosages réalisés dans le tissu adipeux (reflets des réserves et des habitudes alimentaires antérieures) objectivent un lien entre le statut en DHA et le risque de faire un épisode dépressif (Mamalakis et Tornaritis). Cette corrélation se retrouve fortement chez la femme enceinte. La teneur en DHA est moindre dans le lait maternel des femmes déprimées en post-partum (Hibbeln *et al.*). De même, le statut sanguin en DHA est plus faible chez les femmes déprimées en post-partum (Otto, De Groot et Hornstra).

Toutes ces données confortent les premières hypothèses fondées sur les observations cohérentes des études épidémiologiques menées dans le monde entier. Elles renforcent également les hypothèses pharmacologiques et physiologiques de l'action des acides gras oméga-3 sur le fonctionnement

du cerveau (cf. article de B. Pourrias dans ce numéro).

Études d'interventions en double aveugle

Pour confirmer ces premières données quelques équipes de chercheurs et cliniciens ont mené des études d'intervention rigoureuses qui permettent déjà de proposer des voies d'applications thérapeutiques pratiques dans certaines situations.

Les premières observations disponibles comptaient un nombre restreint de patients, ce qui leur donne relativement peu de poids mais suggère un rôle favorable de la complémentation ou de la supplémentation en oméga-3 en combinaison avec un traitement pharmacologique. Une première étude suggère des effets antidépresseurs de doses importantes d'huile de lin riche en acide alpha linoléique chez des sujets atteints de dépression unipolaire ou bipolaire (Rudin *et al.*). De nombreuses autres études ont porté sur des complémentations en acides gras oméga-3 à longue chaîne riche en EPA ou DHA chez la femme enceinte (Chiu Huang et Shen), chez des patients résistant aux traitements antidépresseurs et avec des doses d'EPA de 4 g/j avec une amélioration rapide puis une guérison clinique (Puri, Consel, Hamilton *et al.*) Par la suite, pas moins de cinq études menées avec la rigueur scientifique nécessaire (placebo contre double aveugle), confirment l'intérêt d'un apport d'acides gras riches en oméga-3 EPA à des doses de 1 à 4 g/j sur plusieurs semaines dans la prise en charge des dépressions majeures. Il est important de noter que le recrutement des patients déprimés dans ces études inclut fréquemment des patients résistant à un traitement pharmacologique préalable avec des doses variables allant de 1 à 2 g/j d'EPA (Peet et Horrobin, Nemets *et al.*).

D'autres études ont été menées en double aveugle sur des patients atteints de psy-

chose maniacodépressive bipolaire (gélules contenant des acides gras purifiés et concentrés d'huiles de poisson contre gélules d'huile d'olive). Elles ont montré que les acides gras oméga-3 ajoutés aux traitements psychotropes classiques protégeaient les patients des rechutes dépressives. Au terme de quatre mois, 60% des patients du groupe placebo avaient rechuté contre seulement 10% dans le groupe oméga-3. La même équipe de l'université de Harvard a montré l'intérêt des oméga-3 chez des patients atteints de psychose maniacodépressive bipolaire sans aucun traitement psychotrope. La prise de complément alimentaire riche en acides gras oméga-3 – 6 g d'EPA et 3,4 g de DHA – a permis d'éviter toute rechute dans les quatre mois alors que le groupe placebo comportait trois quarts de rechutes dans les quatre mois. Malgré le petit nombre de patients inclus dans cette étude (15 patients par groupe), les données ont été suffisamment encourageantes pour donner lieu à des publications (Stoll, Severus *et al.*).

D'autres études confirment le rôle potentialisateur de l'EPA dans les psychoses maniacodépressives. Au terme de douze semaines de traitement placebo, seulement 30% de patients sont améliorés par les traitements classiques plus placebo (huile d'olive) contre 70% des patients avec acides gras oméga-3 (Frangou, Mewi *et al.*).

Les bénéfices semblent également s'étendre à d'autres troubles psychiatriques tels que les troubles de la personnalité observés chez des patients *borderline*. Une complémentation en acides gras oméga-3 permet en deux mois la réduction des signes d'agressivité et des symptômes de dépression par rapport au sujet placebo (Zanari, Frankenburg *et al.*). Une telle amélioration sur l'agressivité est également observée par d'autres auteurs dans le cadre d'étudiants soumis au stress en période d'examen (Hamazaki, Sawazaki, Itumura *et al.*).

Au cours de la grossesse, les données physiologiques et biologiques ont orienté de nombreux auteurs vers l'intérêt des acides gras oméga-3 riches en DHA. La prévalence de la survenue de la dépression du post-partum varie inversement en fonction de la consommation des poissons gras (prévalence variable de 0,5% en Corée à 24,5% en Afrique du Sud, en moyenne 12,4% dans le monde). Une complémentation en acides gras oméga-3 au cours de la grossesse permet une amélioration du statut en DHA de la mère et permet d'éviter la survenue de dépression du post-partum (et sa forme mineure, le « *baby blues* ») dans les mois qui suivent l'accouchement. La DHA semblerait bien jouer un rôle préventif mais n'aurait aucun rôle curatif par rapport à l'EPA pour la prise en charge de la dépression du post-partum une fois que celle-ci est installée.

La dépression de l'enfant semble de plus en plus fréquente. Elle touche dans sa forme majeure de 2 à 4% minimum de la population pédiatrique. Elle est souvent associée à d'autres troubles psychosociaux invalidants (consommation et abus de substances toxiques, échec scolaire, etc.). Il existe à ce jour peu de psychotropes validés dans l'indication de dépression de l'enfant. Certains antidépresseurs de la classe des IRS peuvent être utilisés avec une réponse thérapeutique entre 50 et 60% alors que le placebo apporte 50% de réponses favorables (Nemet, Nemet, Apter, Brach, Belmaker).

De récentes études confirment l'intérêt des acides gras oméga-3 dans cette forme particulière de dépression de l'enfant. Chez les enfants âgés de 6 à 12 ans présentant tous les critères de dépression majeure, la prise d'acides gras oméga-3 (400 mg d'EPA et 200 mg de DHA) a permis une baisse de plus de la moitié des signes de dépression chez 70% des enfants sous oméga-3 et aucune amélioration dans le groupe placebo. Quarante pour cent des enfants présentaient des critères cliniques de guérison au

terme de l'étude contre zéro dans le groupe placebo.

Dans la forme saisonnière de la dépression, au-delà de l'importance réelle et validée de la lumière et de la photo-période, de nombreux arguments plaident également en faveur du rôle majeur des acides gras oméga 3. Le syndrome dépressif saisonnier (ou SAD) a une faible prévalence en Islande où la consommation de poissons gras est élevée (125 lb/an) alors que la photo-période est défavorable. Cette photo-période semble bien être modulée par la consommation en oméga-3. D'autres auteurs tels que Cott et Hibbeln retrouvent cette corrélation avec faible prévalence de SAD au Japon (147 lb/per/an). Enfin, Mac Grath et Hanna ont montré qu'une diminution récente de cette consommation s'accompagne d'une élévation de SAD, anxiété, TS et dépression.

Vers les applications pratiques

Il existe bien des liens forts entre acides gras oméga-3 et dépression, tant sur la consommation alimentaire, le statut biologique que sur l'effet des compléments en prévention primaire ou secondaire mais aussi en interventions curatives.

Les voies de recherche actuelles cherchent à mieux préciser quel type de patients peut et doit être pris en charge par une complémentation en acides gras oméga-3 (dépressions majeures, dépression post-natale, patients dysthymiques, maladies bipolaires, spectres bipolaires, dépression de l'enfant, dépression saisonnière, etc.). Il sera également important de mieux préciser à quelle phase de la maladie la complémentation est la plus efficace (traitement du premier épisode, en prévention primaire ou secondaire, en relais d'un traitement psychotrope, etc.), et à quelle dose on peut proposer une complémentation médicalisée et personnalisée (intérêt de la prise en compte de la biologie, des données de la littérature, de la réponse

clinique individuelle, etc.). D'ores et déjà, il apparaît que les acides gras oméga-3 peuvent jouer un rôle important en traitement adjuvant afin d'apporter une synergie aux traitements antidépresseurs et thymorégulateurs. Ils semblent apporter une efficacité accrue, un délai de réponse raccourci et une potentialisation en cas de résistance aux traitements classiques.

En monothérapie, ils peuvent s'adresser au patient présentant des troubles modérés de l'humeur, en cas de contre-indications au traitement pharmacologique habituel (grossesse, contre-indications aux antidépresseurs, chez l'enfant, etc.), et certainement en entretien et prévention des rechutes.

Nous retiendrons principalement que dans la population générale l'apport d'acides gras oméga-3 à longues chaînes dans l'alimentation sous forme de consommation de poissons gras peut être un facteur déterminant dans la prévention des troubles de l'humeur. Cette recommandation est conforme aux conseils généraux d'alimentation santé dans les domaines tels que cardiologie ou cancérologie par exemple. La consommation hebdomadaire de deux à quatre portions de poissons gras peut être conseillée pour l'ensemble de la population en vue d'une meilleure santé mentale. De plus, la diminution drastique de la consommation d'acides gras riches en oméga-6 (tournesol par exemple) et la consommation plus importante d'huiles végétales riche en acide gras oméga-3 alpha linoléique, précurseur de l'EPA et du DHA, doit également aujourd'hui faire partie des conseils d'alimentation santé qui certes n'ont pas été validés dans le champs de la psychiatrie mais s'appliquent à de nombreuses situations de prévention en général.

Au cabinet du médecin généraliste, un certain nombre de situations cliniques habituelles peuvent bénéficier d'une optimisation adaptée en oméga-3.

Première situation

En prévention primaire chez un sujet ne présentant aucun antécédent personnel ni familial nous pourrions donc conseiller une diététique santé avec huile de colza et/ou de noix riches en précurseurs des oméga-3 à longues chaînes, à raison de 4 cuillérées à soupe par jour environ, et la consommation hebdomadaire de poissons gras au moins deux fois par semaine (200 g minimum).

Deuxième situation

En cas d'antécédents familiaux de troubles psychiatriques, et dans l'objectif de prévention, nous pouvons conseiller la même diététique en majorant la consommation hebdomadaire de poissons gras trois à quatre fois par semaine (300 à 400 g de poissons gras) et en fonction de l'observance à cette règle diététique la prise d'un complément alimentaire riche en huiles de poisson gras apportant EPA et DHA entre 100 et 150 mg/j peut être conseillé.

Troisième situation

En cas d'antécédents personnels d'un premier épisode ou de plusieurs épisodes dépressifs, dans le cadre d'une prévention secondaire des rechutes, nous conseillerons la diététique précédente en majorant la consommation de poissons des mers froides et la prise de compléments alimentaires pour obtenir des doses proches de 500 mg/j d'EPA et de DHA.

Quatrième situation

En accompagnement d'un épisode dépressif majeur en cours, la diététique sera mise en place mais impérativement associée à une complémentation permettant d'apporter au moins 1 g/j d'EPA.

Cinquième situation

En cas de résistance à un traitement psychotrope antidépresseur, il est souhaitable de proposer un traitement complémentaire à base d'EPA à la dose de 1 g minimum et à adapter à la réponse thérapeutique. La plupart des auteurs proposent une évaluation

clinique tous les 15 jours avec augmentation de la posologie en fonction de l'amélioration clinique. Les paliers peuvent être de 500 mg supplémentaires tous les 15 jours.

Sixième situation

Chez l'enfant ou l'adolescent présentant les critères cliniques de dépression majeure, il est souhaitable dans un premier temps de proposer une complémentation à base d'acides gras oméga-3 riches en EPA (400 mg) et DHA (200 mg), correspondant à environ 800 à 1 200 mg d'huile de poissons ou de formes plus concentrées pour une durée minimum de trois mois.

Septième situation

Chez la femme enceinte, dès les premiers mois de grossesse il est souhaitable d'augmenter les apports d'acides gras oméga-3 riches en DHA à environ 150 mg/j. Ces doses seront majorées au cours des deux derniers mois de la grossesse, d'une part pour la santé de la mère et une prévention de la dépression du post-partum, d'autre part pour le bon développement neuronal du fœtus au cours du dernier trimestre. Il est important de noter que l'apport de DHA permet de prévenir la survenue de la dépression du post-partum. Toutefois, le traitement de cette dépression une fois installée relèverait davantage de l'apport d'EPA, comme la plupart des autres formes de dépressions majeures de l'adulte.

Huitième situation

Lors de la survenue de dépressions saisonnières, la photothérapie sera accompagnée d'une complémentation en oméga-3 à forte teneur en EPA, environ 1 g/j. La prescription sera proposée dès le début de l'automne jusqu'au premiers jours du printemps.

Conclusion

Les acides gras oméga-3 ont acquis leurs lettres de noblesse dans le domaine de la cardiologie même si de grands progrès restent encore à faire pour que ces derniers

soient prescrits de façon courante. Le domaine de la psychiatrie pourrait bien être un deuxième grand champ d'application des acides gras oméga-3 en pratique médicale quotidienne. Même si aujourd'hui nous disposons encore de peu d'études, la plupart d'entre elles confirment l'intérêt thérapeutique d'une telle complémentation. Nous avons revu au cours de cet article quelques-unes des grandes indications concernant les troubles de l'humeur, et plus particulièrement la dépression majeure. Compte tenu de la prévalence de cette affection en Occident, il nous semble urgent de mieux informer les patients de l'intérêt d'une consommation optimale en acides gras oméga-3 et de mieux former les mé-

decins à l'utilisation des compléments alimentaires riches en acides gras oméga-3. Dans un prochain article nous aborderons l'intérêt des oméga-3 dans les troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité ainsi que dans la maladie d'Alzheimer.

L'auteur

Olivier Coudron
Professeur associé en pharmacologie clinique
Université de Bourgogne
Responsable du diplôme interuniversitaire
« Alimentation santé et micronutrition » de
Dijon et Clermont-Ferrand
olivier.coudron@u-bourgogne.fr