

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 22 mai 2023
Par Mme Faillie Fanny**

Titre

**Intérêts des oméga-3 dans la dépression
chez la femme en périménopause
Rôles et conseils du pharmacien d'officine**

Membres du jury :

Président du jury : M. Bernard GRESSIER, Professeur d'université en Pharmacologie à la faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Directeur de thèse : M. Thierry DINE, Professeur d'université en Pharmacie clinique à la faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Loos-Haubourdin

Membre extérieur : Mme. Constance VAN WELDEN, Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire à Mouchin

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81

Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85

M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

A mon président du jury,

Monsieur Bernard GRESSIER, je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Merci pour le temps que vous m'avez consacré dans l'évaluation de mon travail de fin d'étude. Veuillez accepter l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur Thierry DINE, je vous remercie de me faire l'honneur d'accepter d'être mon directeur de thèse. Merci pour votre disponibilité et vos conseils au cours de la rédaction de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au membre extérieur,

Madame Constance VAN WELDEN, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci, de m'avoir permis de découvrir et d'apprendre au cours de mes études mon futur métier. Merci pour votre aide et vos conseils lors de la rédaction de cette thèse. Merci de m'avoir fait évoluer professionnellement. C'est ce qui fait de moi, la pharmacienne que je suis aujourd'hui. Et enfin, merci de me permettre actuellement de travailler et de m'épanouir professionnellement dans votre pharmacie.

A ma famille et ma belle-famille,

A mes parents, merci pour votre présence et votre soutien indéfectible durant toutes ces années d'étude avec leurs moments de joie et de doute. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir sans cesse encouragée sur cette voie. Je ne vous remercierai jamais assez de l'éducation que vous m'avez inculquée et des valeurs transmises qui font aujourd'hui la femme que je suis. Je vous aime.

A mon frère, Merci de m'avoir soutenue, et accompagnée durant mes journées de révision. Je suis très fière de toi et tu pourras toujours compter sur moi.

A mon amoureux, Merci pour ton amour, ta présence, ton soutien, ton aide et d'avoir cru en moi durant toutes ces années d'études. Nous avançons et grandissons

ensemble au fil des années. Aujourd'hui, une nouvelle vie commence avec l'ambition de projets à venir.

A mes beaux-parents, merci pour votre soutien et d'avoir cru en moi. Merci de m'avoir donné le sourire lors de mes révisions d'examen. Merci pour ces longues discussions qui me font grandir et avancer dans la vie.

A mes grands-parents,

Merci mamie pour ton amour et ton affection. Merci pour tous tes bons petits plats préparés le midi après une matinée de cours ou de travail. Merci d'avoir allumé cette bougie lors de chacun de mes examens et pour tes appels à la fin de ces derniers pour savoir si j'avais réussi. Tout cela a participé à la réussite de mes études.

Merci Papi pour les allers-retours que tu as fait pour nous emmener à l'école. Merci de m'avoir toujours rappelée qu'il était important d'apprendre et d'être sérieux durant les études. J'aurais tellement aimé pouvoir te dire que je suis devenue pharmacienne.

Je ne vous oublierai jamais.

A mes amies rencontrées à la faculté de pharmacie, Amandine, Aurianne, Charlotte, Claire et Noémie, Merci pour cette belle amitié, nos rires, nos doutes, nos peurs, notre entraide et pour tous ces moments passés ensemble.

A mon amie d'enfance,

Elise, merci pour ta présence et ton écoute durant ces 6 ans d'études. Merci d'être la personne que tu es et merci pour cette si belle amitié qui dure depuis 15 ans.

A mes collègues de la pharmacie Van Welden à Mouchin,

Merci de m'avoir accueillie parmi vous et pour avoir participé à ma formation.

Enfin, je tenais à remercier tous les professeurs rencontrés au cours de mes études pour ce qu'ils nous ont transmis pour mener à bien mon futur métier. Je m'engage à compléter mes connaissances tout au long de ma carrière.

Merci à tous ceux qui auront participé à la relecture de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

Liste des figures	17
Liste des tableaux	18
Liste des abréviations	19
Introduction.....	22
1 - La dépression chez la femme en périménopause	25
1.1 La périménopause : une période de vie délicate pour les femmes	25
1.1.1 Définition de la périménopause.....	25
1.1.2 Une étape programmée physiologiquement	26
1.1.3 Troubles associés à la périménopause.....	28
1.2 La périménopause : une période à risque de dépression.....	29
1.2.1 Corrélation entre dépression et périménopause	29
1.2.2 Impacts des changements hormonaux sur l'humeur lors de la périménopause.....	30
1.2.2.1 Impact sur les neurotransmetteurs synaptiques	32
1.2.2.2 Impact sur l'inflammation au niveau cérébral	33
1.2.2.3 Impact sur la neuroprotection et la neurogenèse	34
1.3 Les facteurs de risque de dépression en périménopause	34
1.4 Diagnostic de dépression en périménopause	35
1.5 Prise en charge de la dépression en périménopause	37
1.5.1 Règles hygiéno-diététiques.....	37
1.5.2 La thérapie cognitivo-comportementale ou psychothérapie.....	40
1.5.3 Thérapies pharmacologiques.....	40
1.5.3.1 Antidépresseurs	40
1.5.3.2 Traitements hormonaux substitutifs.....	41
1.5.3.2.1 Thérapies aux œstrogènes-progestérone	41
1.5.3.2.2 Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM)	42
1.5.4 Phytoœstrogènes et phytothérapie.....	43
1.6 Les conséquences possibles d'une dépression non prise en charge en périménopause	44
2 - Intérêts des oméga-3 dans le traitement de la dépression chez la femme en périménopause	46
2.1 Les acides gras oméga-3	46
2.1.1 Généralités.....	46
2.1.2 Nomenclatures des acides gras.....	47

2.1.3	Biosynthèse des acides gras poly-insaturés	49
2.2	Les AGPI oméga-3 dans le traitement de la dépression	51
2.2.1	Composition lipidique du cerveau	51
2.2.2	Corrélation entre carence en oméga-3 et dépression	52
2.2.1	Index oméga-3 : Biomarqueur intéressant dans la prévention d'une carence en AGPI oméga-3	53
2.2.2	Mécanismes neurobiologiques potentiels des AGPI oméga-3 dans la dépression	54
2.2.2.1	Effets sur la neuro-inflammation	54
2.2.2.2	Effets sur les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques du SNC	56
2.2.2.3	Effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	58
2.2.2.4	Effets sur l'expression hippocampique du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)	60
2.2.3	Bénéfices supérieurs de l'EPA par rapport à la DHA dans le traitement de la dépression	61
2.3	Présentation d'études évaluant l'intérêt des oméga-3 dans la dépression chez la femme en péri-ménopause	62
2.3.1	Présentation d'études précliniques	62
2.3.2	Présentation d'études cliniques	63
3	- Accompagner la femme en pérимénopause à augmenter ses apports en oméga-3	66
3.1	Etat des lieux des apports en oméga-3 au regard des recommandations nutritionnelles	66
3.1.1	Données sur les apports actuels en France en oméga-3	66
3.1.2	Les différentes causes d'une insuffisance d'apport en oméga-3	67
3.1.3	Recommandations nutritionnelles en acides gras chez l'adulte	68
3.2	Conseils diététiques afin de rééquilibrer le rapport oméga-6 / oméga-3	70
3.2.1	Augmenter ses apports en ALA et en oméga-3 via l'alimentation	71
3.2.1.1	Aliments d'origine végétale	72
3.2.1.1.1	Les huiles végétales	72
3.2.1.1.2	Les graines et fruits à coque	74
3.2.1.1.3	Les légumes	75
3.2.1.2	Aliments d'origine animale	75
3.2.1.2.1	Les poissons	75
3.2.1.2.2	Les huiles de poissons	77
3.2.1.2.3	Les microalgues	77

3.2.1.2.4	Les œufs	78
3.2.2	Diminuer ses apports en acide linoléique et en oméga-6	78
3.2.3	Le régime méditerranéen ou crétois	79
3.2.4	Association Bleu-Blanc-Cœur	81
3.3	Les compléments alimentaires	82
3.3.1	Choisir son complément alimentaire	82
3.3.2	Conseils associés à la délivrance d'un complément alimentaire à base d'AGPI.....	84
3.3.3	Présentation de compléments alimentaires	85
3.3.3.1	Huile végétale de périlla (laboratoire Salvia)	85
3.3.3.2	Omégabiane EPA (laboratoire Pileje).....	87
3.3.3.3	ERGY 3 (laboratoire Nutergia)	89
	Conclusion	93
	ANNEXE 1 : Meno-D : Score de la dépression en péri-ménopause	95
	ANNEXE 2 : Fiche conseils alimentaires à remettre aux patientes	100
	Bibliographie.....	102
	Serment de Galien	118
	Résumé.....	120

Liste des figures

Figure 1 : Classification de la vie reproductive des femmes selon l'atelier sur les étapes du vieillissement reproductif (STRAW +10).....	26
Figure 2 : Numérotation des follicules primordiaux chez la femme en fonction de l'âge selon les données de trois études décrites par Richardson	27
Figure 3 : Variation des taux de β -œstradiol (pg/ml) et de FSH (mIU/ml) en fonction de l'âge chez la femme.....	28
Figure 4 : Fluctuation naturelle du niveau d'œstradiol périphérique et prévalence de la dépression tout au long de la vie d'une femme.....	31
Figure 5 : Action anti-inflammatoire des œstrogènes sur les cellules microgliales.....	33
Figure 6 : Structures et nomenclatures des acides gras.....	48
Figure 7 : Structures chimiques de ALA, EPA et DHA.....	48
Figure 8 : Biosynthèse des acides gras chez l'Homme via la voie d'élongation-désaturation.....	50
Figure 9 : Prévalence annuelle de la dépression majeure selon la consommation annuelle de poisson.....	52
Figure 10 : Métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique et de l'acide eicosapentaénoïque pour les voies cyclo-oxygénase et lipoxygénase.....	55
Figure 11 : Schéma de l'axe hypothalamo-hypophyso-surénalien (axe du stress)...	58
Figure 12 : Pyramide du régime méditerranéen.....	80
Figure 13 : Illustration du complément alimentaire VEGAN 3 Périlla commercialisé par le laboratoire Salvia.....	87
Figure 14 : Illustration du complément alimentaire Omégabiane EPA commercialisé par le laboratoire Pileje.....	89
Figure 15 : Illustration du complément alimentaire ERGY E commercialisé par le laboratoire Nutergia.....	92

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de structure en fonction du type d'acides gras : saturé, mono-insaturé ou poly-insaturé.....	46
Tableau 2 : Apports moyens en acides gras chez l'adulte, consommant environ 2 028 Kcal/j, exprimés en pourcentage de l'apport énergétique sans alcool sauf pour EPA et DHA exprimée mg/j.....	66
Tableau 3 : Apports nutritionnels conseillés par l'ANSES en 2011, les valeurs d'ANC sont exprimées en pourcentage de l'AET sauf pour l'EPA et le DHA.....	69
Tableau 4 : Teneur en oméga-3 et oméga-6 des huiles végétales d'après la table CIQUAL.....	72
Tableau 5 : Teneur moyenne en ALA (g/100g) de différentes graines d'après la table CIQUAL.....	75
Tableau 6 : Teneur moyenne en EPA et DHA (g/100g) de différents poissons d'après la table CIQUAL.....	76
Tableau 7 : Teneur moyenne en EPA et DHA (g/100g) de différentes huiles de poissons d'après la table CIQUAL.....	77
Tableau 8 : Composition du complément alimentaire VEGAN 3 commercialisé par le laboratoire Pileje.....	85
Tableau 9 : Composition du complément alimentaire Omégabiane EPA commercialisé par la laboratoire Pileje.....	88
Tableau 10 : Composition du complément alimentaire ERGY 3 commercialisé par le laboratoire Nutergia.....	90
Tableau 11 : Limites définies par le label EPAX ® concernant les polluants de l'environnement	91

Liste des abréviations

5-HIAA : Acide 5-Hydroxyindolacétique

5-LOX : 5-lipoxygénase

AA ou ARA : Acide arachidonique

ACTH : Hormone corticotrope ou Adrénocorticotrophine

ADN : Acide désoxyribonucléique

AET : Apport énergétique total

AFSSA : Agence française de sécurité des aliments

AG : Acide gras

AGMI : Acide gras mono-insaturé

AGPI : Acide gras poly-insaturé

AGS : Acide gras saturé

AL : Acide linoléique

ALA : Acide α -linoléique

ALLO : Allopregnanolone

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANC : Apport nutritionnel conseillé

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Arg-1 : Arginase-1

BDI : Inventaire de dépression

BDNF : Facteur neurotrophique dérivé du cerveau

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CES-D : Echelle du Centre épidémiologique de la dépression

COX-2 : Cyclo-oxygénase 2

CRF : Facteur de libération des corticotrophines

CRH : Corticolibérine ou corticotrophin-releasing hormone

CRP : Protéine C-réactive

DHA : Acide docosahexaénoïque

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age

DPA : Acide docosapentaénoïque

DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^{ème} édition

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

EPA : Acide eicosapentaénoïque

ER : Récepteur nucléaire aux œstrogènes

FDA : Food and Drug Administration

FSH : Hormone folliculo-stimulante

GABA : Acide γ -aminobutyrique

GCS : Echelle climatérique de Greene

GPER : Récepteur aux œstrogènes couplé à la protéine G

GR : Récepteur glucocorticoïde

HADS : Echelle d'anxiété et de dépression hospitalière

HAMD : Echelle de dépression de Hamilton

HHO : Axe hypothalamo-hypophyso-ovarien

HHS : Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Hs-CRP : Protéine C réactive à haute sensibilité

HSCL : Liste de contrôle des symptômes de Hopkins

IFN : Interféron

IL : Interleukine

INCA : Nom de l'étude individuelle nationale sur la consommation alimentaire

IRSNA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LH : Hormone lutéinisante

LPS : Lipopolysaccharide

MADRS : Echelle de dépression de Montgomery-Asberg

MAO-A : Monoamine-oxydase de type A

MTEV : Maladie thrombo-embolique veineuse

NSPC : Cellule souche progénitrice neurale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCB : Polychlorobiphényle

P-gp : P-glycoprotéine

PGWB : Indice de bien-être général psychologique

PHQ : Questionnaire sur la santé du patient

PLA2 : Phospholipase A2

Rv : Résolvine

SERM : Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes

SNC : Système nerveux central

SPM : Médiateur pro-résolution spécialisé

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

TDM : Trouble Dépressif Majeur

TGF : Facteur de croissance transformant

THS : Traitement hormonal substitutif

TNF : Facteur de nécrose tumorale

UNESCO : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture

Introduction

La dépression est un trouble mental répandu en France et dans le monde, il s'agit d'un fléau au sein de la société. Au cours de la vie, les femmes sont 2.5 fois plus susceptibles de développer une dépression que les hommes. (1)

En effet, à certaines périodes de leur vie, les femmes éprouvent une plus grande susceptibilité au développement de troubles de l'humeur tels que la dépression, l'anxiété ou une détresse émotionnelle. Ces périodes correspondent aux cycles menstruels, à la grossesse, au post-partum, ou encore lors de la transition ménopausique. (2)

Lors de la transition ménopausique ou périménopause, les femmes rentrent alors dans une fenêtre de vulnérabilité pour leur humeur. En effet, cette période est marquée par des fluctuations hormonales importantes entraînant de multiples troubles (vasomoteurs, de sommeil ou sexuels...) pour la femme. (3) Il existe des preuves d'un surrisque de développer une dépression pouvant entraîner des conséquences néfastes d'ordre familial, personnel ou professionnel. (4) Son identification et sa prise en charge relèvent d'un défi pour les professionnels de santé.

Néanmoins, ces troubles de l'humeur sont souvent sous diagnostiqués et non pris en charge et les traitements proposés (antidépresseurs et hormonothérapie substitutive) ont des taux élevés d'échec avec de nombreux effets indésirables et peuvent entraîner des conséquences potentiellement dangereuses à long terme pour les femmes. (5)

En conséquence, à l'officine, nous constatons de nombreuses femmes préférant l'utilisation de solutions alternatives afin de traiter les symptômes dépressifs.

L'alimentation joue un rôle dans le traitement des maladies chroniques non transmissibles, elle est identifiée comme un facteur de protection contre les troubles mentaux. Des taux élevés de lipides sont présents au niveau du système nerveux central (SNC) dont les teneurs changent en fonction des graisses alimentaires ingérées. (6)

Or, la répartition des graisses dans notre alimentation occidentale se caractérise par une grande consommation de graisses saturées et d'acides gras poly-insaturés

(AGPI) oméga-6 ainsi qu'une faible consommation en AGPI oméga-3 favorisant la pathogénèse de maladies inflammatoires et notamment de dépression. (7)

Via des conseils alimentaires, le pharmacien peut aider les femmes à augmenter les apports en AGPI oméga-3 et ainsi diminuer le rapport oméga-6 / oméga-3 dans le but de prévenir et de traiter les troubles dépressifs chez la femme en périménopause.

En quoi la promotion des oméga-3 par le pharmacien d'officine s'avère être une opportunité pour les femmes en périménopause afin de réduire leurs troubles dépressifs ?

Nous veillerons dans un premier temps à définir le terme périménopause, à comprendre les changements physiologiques amenant les femmes à subir des modifications physiques et psychiques, notamment un risque majoré de dépression. Ainsi, nous définirons les causes, les facteurs de risque, le diagnostic, la prise en charge et les éventuelles conséquences d'une dépression pour les femmes lors de la périménopause.

Dans un deuxième temps, nous définirons ce qu'est un acide gras (AG) et notamment un AGPI oméga-3. En effet, nous verrons que le taux d'AGPI oméga-3 dans le cerveau est en lien avec le risque de dépression. En découle un biomarqueur intéressant pour les femmes nommé index oméga-3, afin de connaître leur statut en oméga-3. Les AGPI oméga-3 ont différents mécanismes neurobiologiques potentiels dans la dépression, nous les étudierons. De plus, un type d'oméga-3 se distingue des autres par son efficacité. Enfin, nous verrons les études précliniques et cliniques réalisées afin de savoir si les AGPI oméga-3 s'avèrent efficaces chez la femme en périménopause.

Dans un troisième temps, face à l'état des lieux des apports en oméga-3 et en oméga-6 chez les femmes, le pharmacien d'officine a un rôle d'éducateur en délivrant à la patiente des conseils diététiques afin de rééquilibrer ce rapport. Il convient de mettre en place de nouvelles habitudes alimentaires afin d'augmenter ses apports en acide α -linoléique (ALA) ayant une origine végétale (huiles végétales, graines, fruits à coques, légumes) et en acide eicosapentaénoïque (EPA)

et en acide docosahexaénoïque (DHA) ayant une origine animale (poissons, huiles de poissons, microalgues, œufs). De plus, il convient de diminuer ses apports en acide linoléique (LA) et en oméga-6. Le régime méditerranéen ou crétois est un régime référence qu'il convient de suivre. Outre les conseils alimentaires, les compléments alimentaires sources en ALA ou en EPA et DHA peuvent être une solution afin d'augmenter ses apports en oméga-3 et ainsi réduire les troubles dépressifs. Cette thèse se terminera par l'étude de 3 compléments alimentaires sur le marché.

1 - La dépression chez la femme en périménopause

1.1 La périménopause : une période de vie délicate pour les femmes

1.1.1 Définition de la périménopause

La périménopause ou transition ménopausique marque le passage du stade de reproduction de la femme à la ménopause. Il s'agit d'une phase importante pour la femme commençant pour 95% des femmes aux alentours de 39 à 51 ans (8) dès le début de l'irrégularité des menstruations (de quelques mois à quelques années (5 à 6 ans) avant l'aménorrhée) et se terminant un an après l'aménorrhée. (9) Commence alors la ménopause, un phénomène physiologique correspondant à l'arrêt de la fonction ovarienne de manière définitive. (10)

Selon le système de stadification de l'atelier sur les étapes du vieillissement reproductif, également connu sous le nom de STRAW, la périménopause est la transition entre l'âge de procréer et la ménopause. Elle se base sur les schémas de saignements autodéclarés de la femme. (11)

La périménopause est définie en trois stades (figure 1) :

- Le **stade précoce de la périménopause (stade -2)** correspond à une irrégularité du cycle qui diffère de manière persistante d'au moins 7 jours dans la durée des cycles consécutifs. Cette irrégularité intervient au moins deux fois par rapport aux 10 cycles précédents
- Le **stade de périménopause tardive (stade -1)** se traduit par une aménorrhée de 60 jours ou plus au cours des 12 mois précédents
- Le **stade de la postménopause précoce (stade +1)** correspond à la première année suivant la dernière période menstruelle. (11)

Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1 a	+1b	+1c	+2
Terminology	REPRODUCTIVE				MENOPAUSAL TRANSITION		POSTMENOPAUSE			
	Early	Peak	Late		Early	Late	Early		Late	
					Perimenopause					
Duration	variable				variable	1-3 years	2 years (1+1)	3-6 years	Remaining lifespan	
PRINCIPAL CRITERIA										
Menstrual Cycle	Variable to regular	Regular	Regular	Subtle changes in Flow/ Length	Variable Length Persistent ≥7- day difference in length of consecutive cycles	Interval of amenorrhea of ≥60 days				
SUPPORTIVE CRITERIA										
Endocrine FSH AMH Inhibin B			Normal Low Low	Variable* Low Low	↑ Variable* Low Low	↑>25 IU/L** Low Low	↑ Variable* Low Low	Stabilizes Very Low Very Low		
Antral Follicle Count 2-10 mm			Low	Low	Low	Low	Very Low	Very Low		
DESCRIPTIVE CHARACTERISTICS										
Symptoms						Vasomotor symptoms <i>Likely</i>	Vasomotor symptoms <i>Most Likely</i>			Increasing symptoms of urogenital atrophy

* Blood draw on cycle days 2-5 = elevated
 **Approximate expected level based on assays using current pituitary standard⁸⁷⁻⁸⁹

Figure 1 : Classification de la vie reproductive des femmes selon l'atelier sur les étapes du vieillissement reproductif (STRAW +10) (11)

1.1.2 Une étape programmée physiologiquement

Chaque femme naît avec un stock limité dans le temps de follicules ovariens. Il s'agit de la réserve ovarienne qui s'est construite au cours de la vie fœtale. En effet, environ 1 000 cellules du sac vitellin embryonnaire précoce migrent dans le tissu de la crête gonadique destiné à former l'ovaire. Elles subissent alors des mitoses rapides et atteignent le nombre de 5 à 7 millions de cellules au 5^{ème} mois de gestation. Puis, commence alors une perte constante de ces follicules pour en obtenir entre 1 et 2 millions à la naissance. A partir de là, le stock folliculaire ovarien ne cesse de diminuer (figure 2). (12)

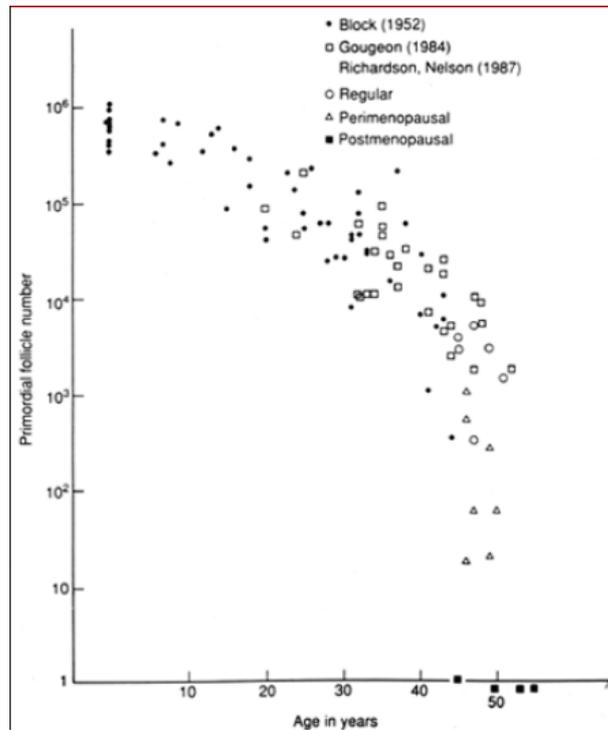


Figure 2 : Numérotation des follicules primordiaux chez la femme en fonction de l'âge selon les données de trois études décrites par Richardson (12)

De la puberté à la ménopause, la femme est dite en activité génitale. Au cours de cette période, seulement 400 à 500 follicules vont atteindre le point d'ovulation.

En effet, le cycle menstruel commence par la phase folliculaire durant laquelle certains follicules deviennent sensibles à l'hormone folliculo-stimulante (FSH) produite par l'hypophyse. Au 7^{ème} jour, un follicule mature plus que les autres et celui-ci produira de l'œstradiol qui épaissira la muqueuse utérine (endomètre) et augmentera la consistance de la glaire cervicale. L'augmentation du taux d'œstradiol circulant déclenche la libération hypophysaire de l'hormone lutéinisante (LH) approximativement au 14^{ème} jour du cycle qui induit l'ovulation, c'est-à-dire la rupture du follicule et la libération de l'ovule mature. Le follicule est ensuite transformé en corps jaune avec production de progestérone afin de renforcer la muqueuse utérine en vue de la nidation.

Si la fécondation n'a pas eu lieu, le cycle ovarien se termine par la phase lutéale où le corps jaune s'atrophie et les taux de progestérone et d'œstradiol diminuent. L'endomètre se détache afin d'être éliminé, ce sont les menstruations. (12)

Ces cycles se répètent, les follicules murissent, ovulent puis se lutéinisent durant 30 à 40 ans. Jusqu'à ce que le stock folliculaire s'épuise.

Les femmes entrent alors en périménopause où les cycles ovariens sont moins fréquents, les menstruations deviennent imprévisibles et l'ovulation est de plus en plus rare. (12)

D'un point de vue endocrinien, nous observons une diminution de production d'œstradiol (taux inférieur à 20 pg/mL à la ménopause). Tandis que la progestérone, qui normalement augmente après l'ovulation, devient de plus en plus stable et voit sa concentration diminuer de manière progressive (figure 3).

A contrario, la production de FSH augmente (taux supérieur à 30 UI/L à la ménopause) à cause de l'absence d'inhibition exercée par l'œstradiol et l'inhibine B (sécritée par la réserve folliculaire) (figure 3). (12)

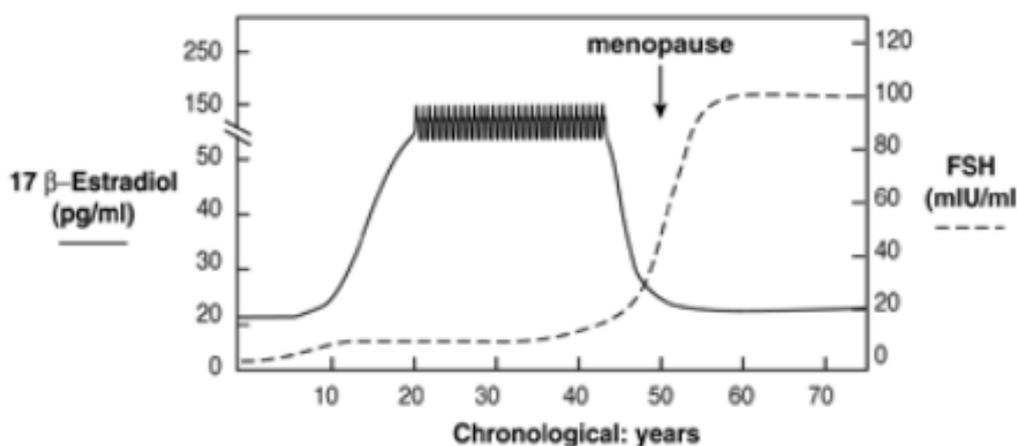


Figure 3 : Variation des taux de β -œstradiol (pg/ml) et de FSH (mIU/ml) en fonction de l'âge chez la femme (12)

1.1.3 Troubles associés à la périménopause

Outre l'irrégularité des menstruations, la périménopause s'accompagne pour 80% des femmes d'un ou plusieurs symptômes appelés **troubles du climatère** qui peuvent impacter leur qualité de vie. (10)

Les quatre principaux symptômes rencontrés sont :

- Les **symptômes vasomoteurs** : 50 à 85% des femmes souffrent de bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes
- Une **atrophie vulvo-vaginale** : 27 à 60% des femmes souffrent de sécheresse vaginale ou de dyspareunie
- Des **difficultés à dormir/insomnie** : 50% des femmes en souffrent

- Des **symptômes dépressifs** : entre 45 et 68% de risque de développer des symptômes de la dépression par rapport à 28 à 31 % chez les femmes en préménopause.

D'autres symptômes existent tels que :

- Des problèmes cognitifs (perte de mémoire et de concentration)
- Des troubles urinaires (fuites urinaires, infections urinaires),
- Une diminution de la libido,
- Une prise de poids,
- Des maux de tête, fatigue et vertiges,
- Des douleurs articulaires et musculaires,
- Une augmentation des rides de la peau et une perte de cheveux

Certains de ces symptômes sont transitoires comme les bouffées de chaleur ou la fatigue alors que d'autres peuvent perdurer tels que la sécheresse vaginale ou les troubles urinaires. (5)

De plus, la carence au long cours d'œstrogènes augmente, chez les femmes ménopausées, le risque d'ostéoporose et les problèmes cardio-vasculaires. (13)

Il est important, chez ces femmes, de prévenir et de réduire les problèmes psychiatriques modifiables tels que la dépression afin de rendre les autres symptômes plus facilement tolérables.

1.2 La périménopause : une période à risque de dépression

1.2.1 Corrélation entre dépression et périménopause

Comparativement à la période reproductive, la transition ménopausique est associée à un risque plus élevé de développer une dépression. En effet, les femmes lors de la période de transition ménopausique entrent dans une phase où des troubles dépressifs peuvent apparaître de manière plus importante et de façon plus grave que lors de la pré et/ou post-ménopause. (14)

En effet, comme le démontre une étude de cohorte menée durant 8 ans ayant pour but d'identifier l'apparition de troubles dépressifs chez 231 femmes en transition ménopausique sans antécédent de dépression, les symptômes dépressifs ont été évalués avec l'échelle du Centre épidémiologique de la dépression (CES-D). L'étude a conclu qu'une femme en transition ménopausique a 4 fois plus de risque d'avoir un score de CES-D élevé ≥ 16 (étant défini comme indiquant une symptomatologie dépressive significative) par rapport à une femme en préménopause. De plus, les femmes présentant des antécédents de troubles dépressifs sont 5 fois plus à risque de développer une dépression. Ainsi, la présence d'antécédents dépressifs serait à considérer comme un facteur de risque. (15)

Une autre étude réalisée sur 436 femmes suivies durant 4 ans démontre qu'il existe un risque augmenté de symptômes dépressifs (CES-D ≥ 16) chez les femmes en transition ménopausique précoce et davantage encore en transition ménopausique tardive. Ce risque diminuerait ensuite en postménopause. (3)

Les risques d'apparition d'humeur dépressive chez les femmes sans antécédents de dépression s'expliquent en grande partie par les changements hormonaux ayant lieu au cours de cette période. (3)

1.2.2 Impacts des changements hormonaux sur l'humeur lors de la péri-ménopause

L'augmentation du risque de dépression lors de la transition ménopausique serait expliquée par une faible concentration d'œstrogènes circulants. Cependant, les concentrations en œstrogènes, et notamment en œstradiol (ou 17- β -estradiol), ne déclinent pas progressivement au cours de la péri-ménopause mais de manière erratique avec des variations plus extrêmes d'œstradiol lors des premières années de transition ménopausique que celles observées normalement au cours d'un cycle menstruel chez une femme en âge de procréer. (16)

Nous observons sur la figure 4 ci-dessous une corrélation entre les fluctuations du taux d'œstradiol et l'augmentation de la prévalence de dépression. (17) Les chutes brutales et excessives de concentrations en œstradiol seraient à l'origine des troubles de l'humeur.

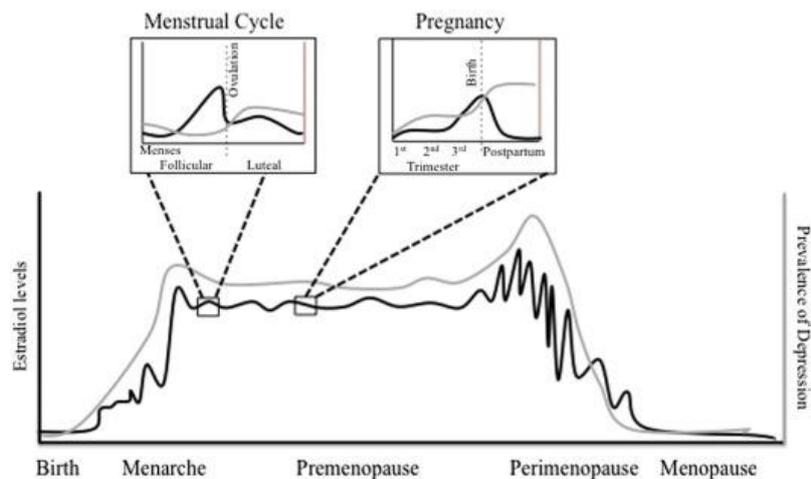


Figure 4 : Fluctuation naturelle du niveau d'œstradiol périphérique et prévalence de la dépression tout au long de la vie d'une femme (17)

Le lien entre dépression et pérимéноpause est établi. Néanmoins les hypothèses expliquant cette corrélation sont multiples. La chute des concentrations d'œstradiol serait un acteur clé de l'apparition de troubles dépressifs car l'œstradiol module les voies de régulation de l'humeur du cerveau. Toutefois, les œstrogènes ne sont pas les seuls à être impliqués dans la dépression. En effet, de plus faibles taux de testostérone ont été trouvés chez les femmes dépressives. (18) De même, des niveaux plus élevés de cortisol le matin et le soir ont été observés lors de dépression sévère. (19)

En plus d'être des hormones reproductrices en raison de leurs rôles dans la signalisation de rétroaction dans l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien (HHO), les œstrogènes jouent des rôles physiologiques et physiopathologiques en exerçant des actions au niveau du système nerveux central. Ces actions sont exercées d'une part, via deux récepteurs nucléaires aux œstrogènes ER- α présents dans l'hypothalamus, l'amygdale et la zone préoptique hypothalamique et l'ER- β (récepteur prédominant) dans l'hippocampe, le cortex, l'hypophyse, le mésencéphale et le tronc cérébral. Les œstrogènes exercent d'autre part des actions via des récepteurs aux œstrogènes couplés à la protéine G (GPER-1) situés au niveau de la membrane plasmique des dendrites, des cellules gliales ou des terminaux présynaptiques dans l'hippocampe, l'hypothalamus et le mésencéphale (20) (21). L'action de l'œstradiol sur ces différents récepteurs permet d'avoir sur la fonction neuronale des effets rapides et à long terme ainsi que des modes d'action variés dans des zones du cerveau importantes pour les processus émotionnels et cognitifs.

1.2.2.1 Impact sur les neurotransmetteurs synaptiques

Les fluctuations d'œstradiol lors de la transition ménopausique peuvent causer des symptômes psychologiques et physiques, observés dans les régions du cerveau, par le dérèglement de neurotransmetteurs. (22)

La chute d'œstradiol entraînerait des conséquences sur les voies dopaminergiques / sérotoninergiques de la voie mésolimbique régulant les systèmes de récompense et de plaisir. De nombreuses voies dopaminergiques sont modulées par des neurones sérotoninergiques. Nous savons qu'une diminution des niveaux de sérotonine centrale est susceptible d'engendrer des symptômes dépressifs chez l'Homme. (23) Or, l'œstradiol a une action sur le système sérotoninergique. En effet, l'ajout d'œstradiol chez des rats ovariectomisés, augmente la concentration de récepteurs de la sérotonine dans le noyau du raphé dorsal et dans les régions frontales antérieures et cingulaires. (24)

De plus, lors d'une diminution en œstradiol, la concentration d'enzyme monoamine-oxydase de type A (MAO-A) augmente dans le cerveau. Ces enzymes dégradent la sérotonine et exercent un stress oxydatif. Des taux élevés et une activité importante des enzymes MAO-A dans le cerveau entraînent une dépression. Or, l'œstradiol exerce un rétrocontrôle négatif sur cette enzyme et entraîne une expression augmentée du transporteur de la sérotonine. (25) (26) De plus, l'œstradiol augmente l'activité de la tryptophane hydroxylase, impliquée dans la synthèse de la sérotonine et accroît la densité des sites du transporteur de la sérotonine. (27)

Les changements hormonaux impacteraient également la voie GABAergique au niveau du cortex préfrontal médian chez les femmes en périménopause. L'ovariectomie réduit les concentrations d'allopregnanolone (ALLO) (métabolite de la progestérone) dans le cerveau et après l'administration de 17-β-œstradiol, la concentration d'allopregnanolone est rétablie dans l'hypothalamus et l'hippocampe. (28) L'œstradiol modulerait l'activité des enzymes nécessaires à la conversion de la progestérone en ALLO. Or, l'ALLO est un modulateur allostérique positif du GABA (acide γ-aminobutyrique) assurant le tonus GABAergique global. Lors de la transition ménopausique, une susceptibilité accrue au stress et à la dépression est alors possible. (29)

1.2.2.2 Impact sur l'inflammation au niveau cérébral

Il semblerait que les œstrogènes agissent via leurs récepteurs nucléaires ER- α sur les cellules microgliales présentes dans le cortex préfrontal. Au sein d'une étude, l'inhibition du transport du facteur de transcription p65 (membre de la famille NF- κ B) du cytoplasme au noyau est une cible potentielle des œstrogènes. En effet, face à un stimulus inflammatoire comme le lipopolysaccharide (LPS), les facteurs de transcription induisent la transcription des gènes inflammatoires dans les cellules microgliales. L'activité cytoplasmique de ER- α activée par les œstrogènes inhibe le transport intracellulaire de NF- κ B conduisant à une synthèse réduite de médiateurs inflammatoires. (30)

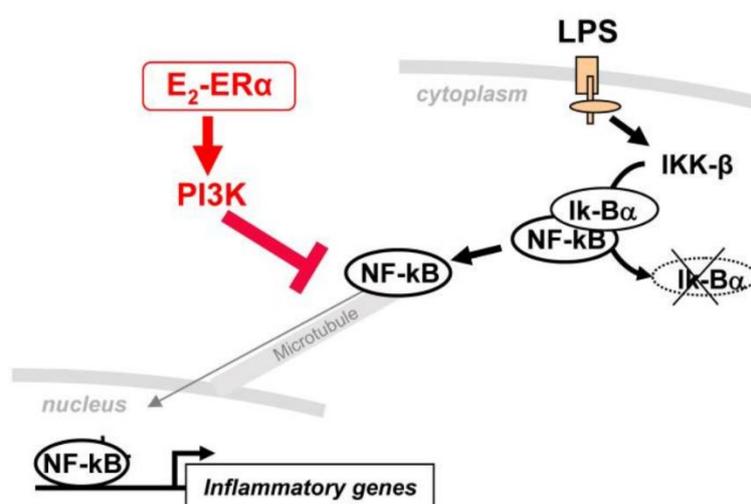


Figure 5 : Action anti-inflammatoire des œstrogènes sur les cellules microgliales (30)

De plus, lors d'une expérimentation sur des rats femelles ovariectomisés et soumis à un stress chronique imprévisible, l'étude a mis en évidence une modification de leurs comportements causée par l'augmentation de médiateurs inflammatoires et oxydatifs tels que l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6), la protéine C-réactive (CRP) et le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) au sein du cortex préfrontal. A l'inverse, les facteurs anti-inflammatoires tels que l'arginase-1 (Arg-1) ainsi que le facteur de régulation négatif CD200 des cellules microgliales sont régulés à la baisse. (31) (32)

De ce fait, la chute des œstrogènes au cours de la périménopause induit une inflammation propice au développement de troubles dépressifs.

1.2.2.3 Impact sur la neuroprotection et la neurogenèse

Les œstrogènes omniprésents dans le corps, exercent des rôles neuroprotecteurs en jouant le rôle d'antioxydants. Ils favorisent la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN), modulent le flux sanguin cérébral, induisent l'expression de molécules anti-apoptotiques ainsi que l'expression de facteurs de croissance notamment le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) présent au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral, impliqué dans la croissance axonale, la survie neuronale et la plasticité synaptique.

De plus, les œstrogènes exercent un rôle de neurogenèse car ils sont impliqués dans l'équilibre de prolifération et de différenciation des cellules souches progénitrices neurales (NSPC) sachant que les trois différents récepteurs aux œstrogènes sont présents sur des NSPC hippocampiques et corticaux. (33)

1.3 Les facteurs de risque de dépression en péri-ménopause

La dépression est causée par la variabilité des hormones (œstradiol, progestérone, FSH et inhibine) mais pas seulement. D'autres facteurs modulateurs peuvent exister et expliquer l'apparition de troubles dépressifs. (34)

- La présence de **symptômes somatiques** : troubles vasomoteurs, problèmes de sommeil, prise de poids, palpitations, vertiges, myalgie/arthralgie...
- Les **caractéristiques démographiques** : faible niveau d'éducation, problèmes financiers, chômage, situation matrimoniale (célibataire, veuf ou divorcé) ...
- Les **problèmes de santé** : maladie chronique, problèmes physiques ou émotionnels, douleurs, utilisation antérieure ou actuelle de psychotropes et/ou d'antidépresseurs, antécédents de dépression, antécédents de blues en post-partum, syndrome prémenstruel sévère, plaintes prémenstruelles antérieures, IMC élevé, nulliparité, tabagisme...

- Les **facteurs psychosociaux** : traits de personnalité, attitude face aux situations, faible estime de soi, événements stressants de la vie (les enfants partant du foyer, le décès d'un proche, peu d'amis proches)...(35) (36)

1.4 Diagnostic de dépression en périménopause

Tout d'abord, il convient aux professionnels de santé de déterminer si la patiente se trouve en périménopause. Pour cela, les dosages hormonaux (œstradiol et FSH) ne sont pas recommandés du fait qu'à cette période, les femmes subissent de fortes fluctuations hormonales.

Le diagnostic de dépression chez la femme en périménopause se base sur l'âge de la femme (entre 39 et 51 ans), l'irrégularité des cycles menstruels et l'évaluation des symptômes de dépression à l'aide d'un questionnaire détaillé ci-après.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépression ou trouble dépressif majeur (TDM) se caractérise par une humeur triste, une perte d'intérêt ou de plaisir, un sentiment de culpabilité ou de dévalorisation de soi, un sommeil ou un appétit perturbé, une sensation de fatigue ou un manque de concentration. (37)

A l'heure actuelle, il n'existe pas de définition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^{ème} édition (DSM-5) ou de classification claire de la dépression périménopausique. Elle est à considérer comme un sous-type de dépression car elle comprend des symptômes affectifs et des plaintes somatiques spécifiques qu'il faut savoir diagnostiquer.

Néanmoins, plusieurs symptômes se chevauchent entre la dépression lors de la transition ménopausique et le trouble dépressif majeur. Il faut ainsi connaître les différentes clés qui permettent d'affirmer que la dépression ménopausique pourrait être considérée comme un sous-type de dépression. La dépression majeure est caractérisée par un sentiment de tristesse alors que chez les femmes en périménopause, elle se manifeste plutôt par une colère, une irritabilité, voire une paranoïa associée à des facteurs de stress mineurs. Des épisodes de changements d'humeur peuvent durer quelques minutes à plusieurs heures et peuvent se résoudre

spontanément. Ces femmes se plaignent souvent aussi d'une intense fatigue et d'une diminution d'énergie indépendamment des troubles du sommeil. (38)

Afin de diagnostiquer la dépression durant la transition ménopausique, les études utilisent une variété importante d'échelles d'auto-évaluation listées ici par ordre décroissant de fréquence :

- Echelle du Centre Epidémiologique de la dépression (CES-D)
- Inventaire de dépression de Beck (BDI)
- Echelle climatérique de Green (GCS)
- Echelle d'anxiété et de dépression hospitalière (HADS)
- Questionnaire sur la santé du patient (PHQ)
- Echelle de dépression de Hamilton (HAMD)

Néanmoins, ce sont des échelles de dépression standard utilisées pour l'évaluation des symptômes majeurs de la dépression. Par exemple, de nombreuses femmes se plaignent plus de troubles physiques que cognitifs. Or, dans les questionnaires précédents, ils n'y figurent pas. (39)

C'est pour cela qu'une nouvelle échelle d'évaluation a vu le jour afin de mesurer la gravité des symptômes de la dépression chez les femmes au cours de la périménopause : **Le Meno-D**. (38)

Ce questionnaire est divisé en **12 questions** (auto-réalisé ou avec un professionnel de santé) concernant la consommation d'énergie, les pensées paranoïaques, l'irritabilité, l'estime de soi, l'isolement, l'anxiété, la présence de symptômes somatiques, de troubles du sommeil, la prise de poids, l'intérêt sexuel, la mémoire ainsi que la concentration.

Il peut être divisé en **5 sous-échelles** de la manière suivante :

- Le facteur « soi » avec l'estime de soi, l'isolement, les pensées paranoïaques et l'anxiété
- Le facteur « sexuel » avec les changements de libido et d'activité sexuelle ainsi que la diminution d'énergie
- Le facteur « somatique » avec les douleurs physiques et les variations de poids

- Le facteur « cognitif » avec la perte de concentration et de capacité de mémorisation
- Le facteur « sommeil » avec l'irritabilité et les troubles du sommeil (38)

La patiente associe pour chaque question, un chiffre compris entre 0 et 4. Le score total pouvant aller de 0 à 48.

Concernant l'analyse du score :

- Entre **20 et 24 points** : dépression périménopausique nécessitant une surveillance
- Entre **24 et 32 points** : dépression périménopausique modérée nécessitant un traitement
- De **32 points et plus** : dépression périménopausique sévère nécessitant un traitement

Le questionnaire Meno-D est accessible en intégralité à la fin de cette thèse en annexe 1. (38)

Lors du bilan médical, il conviendra au médecin d'écartier d'autres causes à l'origine du trouble dépressif comme la bipolarité, une hypothyroïdie ou encore une anémie.(5)

1.5 Prise en charge de la dépression en périménopause

1.5.1 Règles hygiéno-diététiques

La consommation d'aliments riches en **tryptophane** est une alliée afin de se sentir bien moralement. (40) Le L-tryptophane est l'acide aminé précurseur des neurotransmetteurs comme la sérotonine et la mélatonine. La sérotonine étant l'hormone régulatrice de l'humeur. (41) Cet acide aminé est obtenu exclusivement par l'alimentation. Nous en trouvons dans les viandes notamment dans la peau du poulet rôti, les poissons (morue, thon), le fromage (parmesan, gruyère), les céréales complètes, légumineuses et les oléagineux.

De nombreuses études cliniques ont également démontré l'intérêt du **magnésium** dans le traitement de la dépression. (42) En effet, une carence en magnésium entraîne des modifications au niveau du système nerveux central en jouant sur la transmission glutamatergique au niveau du système nerveux central. De plus, le magnésium modifie la réponse du corps face à un stress en réduisant l'activité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS), diminuant ainsi le taux de cortisol.(43)

Certains aliments peuvent être une source en magnésium comme le chocolat noir, les graines et oléagineux, les légumes à feuilles vertes, les céréales complètes, les fruits de mer et les poissons gras. Les apports en magnésium peuvent se faire via la consommation d'une eau riche en magnésium Rozana (160 mg/L), Hépar (119 mg/L), Quézac (69 mg/L), Badoit (85 mg/L) ou Contrex (84 mg/L). (44) Ces femmes ont aussi la possibilité de prendre un complément alimentaire à base de magnésium. Il est à noter que l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) précise que la dose quotidienne recommandée en magnésium est de 300 mg pour une femme adulte. (45)

Le **zinc** est un antioxydant et anti-inflammatoire jouant un rôle important dans les fonctions neurologiques. (46) Il joue le rôle de neuromodulateur dans la transmission synaptique et axonale. Un faible taux en zinc est associé à un risque de dépression. (47) Un apport en zinc via l'alimentation (huitres, sel iodé, poissons et crustacés, jaune d'œuf) ou une supplémentation a démontré son intérêt en prise seule ou combinée à un traitement antidépresseur (48), sachant que l'apport nutritionnel recommandé est de 150 µg/j pour une femme adulte. (45)

Le **sélénium** est un oligoélément antioxydant, anti-inflammatoire et modulateur des systèmes de neurotransmetteurs. Une carence en sélénium entraîne une diminution du facteur neurotrophique BDNF impliqué dans la physiologie de la dépression. (49) De plus, le sélénium intervient dans la synthèse des hormones thyroïdiennes dont le rôle dans l'humeur est bien établi. (50) Nous trouvons du sélénium dans les poissons et fruits de mer, viandes, œufs et oléagineux (noix). L'apport nutritionnel quotidien recommandé est de 70 µg/j chez une femme adulte. (45)

La **vitamine D** est une vitamine liposoluble que nous assimilons via l'alimentation, les rayons du soleil ou de manière médicamenteuse. Elle se lie aux récepteurs de la

vitamine D présents au niveau périphérique et central. Son rôle principal est la régulation du métabolisme calcium/phosphate. Néanmoins, la dépression péri-ménopausique est inversement corrélée au taux sérique de vitamine D. En effet, la vitamine D active exerce des effets protecteurs et régulateurs sur le système dopaminergique du cerveau. Elle régule les niveaux de sérotonine et réduit l'inflammation, cela permet de maintenir une activité neuronale normale et prévient ainsi le risque de dépression. (51)

Nous avons vu ensemble les aliments à privilégier afin de réduire le risque de dépression. Toutefois cela n'est pas suffisant, une **alimentation saine et équilibrée** doit être accompagnée d'un **mode de vie sain** afin d'assurer un bien être moral. Nous parlons de « **médecine du mode de vie** », en intervenant sur les facteurs modifiables liés aux modes de vie ou à l'environnement afin d'agir en faveur de la prévention et de la gestion de la dépression. (52)

Cette médecine comprend la pratique d'une **activité physique régulière** reconnue pour ses bienfaits sur la santé mentale. L'OMS recommande de pratiquer 30 minutes par jour d'activité d'intensité modérée (marche, course à pied, vélo, natation...) et de réaliser 2 fois par semaine des activités de renforcement musculaire. (53) Or, même à des niveaux inférieurs aux recommandations faites par les autorités de santé, nous observons un bienfait sur l'humeur. (54) De ce fait, toute augmentation d'activité physique confère un bénéfice pour la santé et doit être encouragée.

Cela implique aussi la **pratique d'activités de relaxation** type sophrologie, méditation ou yoga, le **respect du cycle veille/sommeil** avec un sommeil réparateur, la réduction voire **l'arrêt du tabac, de l'alcool** et de toutes consommations de **substances illicites**. D'autres aspects peuvent également être pris en compte comme notamment l'augmentation du temps passé dans la **nature**, la diminution du temps d'exposition aux **pollutions** (produits chimiques dans l'air ou l'eau, bruits). (55)

1.5.2 La thérapie cognitivo-comportementale ou psychothérapie

La psychothérapie ou thérapie par la parole peut se réaliser seule, en famille ou en groupe, elle est généralement utilisée seule dans la prise en charge de la dépression légère et en association avec un antidépresseur pour les dépressions modérées à sévères. La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) a pour but d'aider la personne à reconnaître les pensées négatives, les analyser, et les résoudre dans le présent. Celle-ci est efficace et s'avère être une aide précieuse dans le traitement de la dépression. (56)

1.5.3 Thérapies pharmacologiques

1.5.3.1 Antidépresseurs

Le traitement médicamenteux de première intention est l'utilisation d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels que le citalopram (SEROPRAM®), la fluoxétine (PROZAC®), la sertraline (ZOLOFT®), la paroxétine (DEROXAT®) ou l'escitalopram (SEROPLEX®) ou un inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline (IRSNA) tels que venlafaxine (EFFEXOR®) ou la duloxétine (CYMBALTA®). Ils jouent un rôle important dans la prise en charge de la dépression mais la résolution des troubles dépressifs n'est pas systématique. Effectivement, la moitié des patientes répondent partiellement ou ne répondent pas à ces traitements.

De plus, ces antidépresseurs mettent entre 6 à 8 semaines avant d'améliorer l'état du patient. Cette période peut s'accompagner de troubles gastro-intestinaux, de nervosité et des maux de tête qui s'atténueront généralement après. Ces antidépresseurs diminuent également la densité minérale osseuse. Or, la diminution des œstrogènes à la ménopause induit une augmentation du risque de fracture par diminution de la densité minérale osseuse. Enfin, les ISRS engendrent un dysfonctionnement sexuel et une potentielle prise de poids. Ces effets sont associés à une qualité de vie inférieure. (22)

Un seul antidépresseur a été étudié dans le cadre de la dépression péri-ménopausique dans une étude randomisée contrôlée par placebo, il s'agit de la Desvenlafaxine (ISRS), avec pour posologie 50 mg par jour, qui s'est avéré

significativement efficace dans le traitement de la dépression. (57) Cet antidépresseur est commercialisé aux Etats-Unis et au Canada dans le cadre de la prise en charge de la dépression majeure. Néanmoins il n'est pas sur le marché en Europe. Une demande de mise sur le marché a été faite en 2008 pour le traitement des bouffées de chaleur chez la femme ménopausée. Mais cette demande a été rejetée, les autorités sanitaires ont jugé que l'efficacité n'était pas démontrée. (58)

1.5.3.2 Traitements hormonaux substitutifs

Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS) ne doivent en aucun cas être donnés de manière préventive car ils ne sont pas sans risque pour la femme. Ils doivent être prescrits si les symptômes altèrent la qualité de vie de la patiente. (13)

1.5.3.2.1 Thérapies aux œstrogènes-progestérone

L'hormonothérapie consiste à donner des œstrogènes seuls ou combinés avec de la progestérone. Néanmoins, pour les femmes ayant des antécédents de cancers du sein hormono-dépendants celle-ci est contre-indiquée. Les œstrogènes sont rarement donnés par voie orale car ils augmentent par 4 le risque de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) mais sont généralement prescrits par voie trans ou percutanée. Les œstrogènes entraînent une augmentation du risque de tumeur de l'endomètre par son effet prolifératif sur les cellules utérines. De ce fait, certaines femmes doivent prendre de la progestérone (progestérone micronisée ou didrogestérone ou de synthèse type pregnane, nor-pregnane ou norstéroïde) en plus des œstrogènes seuls car la progestérone inhibe la liaison des œstrogènes à ses récepteurs présents sur le tissu utérin. La progestérone peut être prise en continu ou non. (59) Sachant que prise de manière cyclique, il peut arriver qu'elle entraîne des saignements vaginaux. Et si elle est prise en continu, les saignements sont moins fréquents voire absents mais la progestérone augmente le risque de cancer du sein en raison de son effet prolifératif sur le tissu mammaire. Aujourd'hui, les autorités sanitaires recommandent pour la prise d'œstrogènes combinés à de la progestérone micronisée orale ou vaginale une durée de 5 ans maximale sans risque d'augmentation de cancers. (60)

L'hormonothérapie est la plus efficace pour réduire les symptômes vasomoteurs et l'atrophie vulvovaginale ainsi que d'autres troubles du climatère mais de façon plus faible. (61) Elle n'est actuellement pas approuvée dans le traitement de la dépression chez la femme en périménopause mais elle a montré une efficacité certaine pour résoudre certains problèmes psychologiques chez les femmes. (59)

En effet, l'oestrogénothérapie semblerait efficace dans l'amélioration de l'humeur chez les femmes en périménopause. (62) Dans un essai en double aveugle, des femmes en périménopause (âge entre 40 et 55 ans, FSH > 25 UI/L et présentant des menstruations irrégulières) ayant des troubles dépressifs ont reçu soit 100 µg de 17 β-œstradiol en transdermique, soit un placebo durant 12 semaines. Il ressort de cette étude que 68% des femmes traitées avec des œstrogènes sont en rémission de la dépression évaluée grâce à l'échelle de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS) et l'indice de ménopause de Blatt-Kupperman contre 20% dans le groupe placebo. (63)

Les œstrogènes ont un rôle à jouer dans la prise en charge de la dépression chez la femme en périménopause mais comme vu précédemment son utilisation n'est pas sans risque, et pour les femmes ayant un utérus, l'utilisation de progestatifs peut annuler les effets positifs d'un traitement avec de l'œstradiol pour environ 30 % d'entre elles. (64)

1.5.3.2 Modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (SERM)

Les **SERM** reproduisent l'effet des œstrogènes en jouant le rôle de ligand des récepteurs aux œstrogènes notamment au niveau neuronal sans avoir d'effet sur le tissu utérin et mammaire.

Le **tibolone** (LIVIAL ®) est un stéroïde synthétique aux effets oestrogéniques, androgéniques et progestatifs. Il s'agit d'un traitement substitutif des symptômes de déficit en œstrogènes chez la femme ménopausée depuis plus d'un an. N'étant pas indiqué en périménopause, il pourrait néanmoins être prometteur afin de réduire la dépression par son action de neuroprotecteur grâce à la production d'antioxydants. Une étude a étudié en double aveugle son effet sur les troubles dépressifs chez les

femmes en périménopause. Des femmes ont reçu 2,5 mg de Tibolone et d'autres un placebo durant 12 semaines. L'étude a démontré une amélioration significative des scores de dépression mesurés avec l'échelle MADRS pour les femmes du groupe Tibolone. (65)

Le **raloxifène** (EVISTA ®, OPTRUMA ®) est quant à lui indiqué dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, il aurait des effets sur le tissu neuronal en modulant l'activité des récepteurs de la sérotonine mais aucune étude ne prouve son intérêt dans la diminution de la dépression. (59)

Ces deux molécules ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les femmes ménopausées, elles ne peuvent pas être utilisées en péri-ménopause mais peut-être que prochainement des études verront le jour afin de nous démontrer leur intérêt lors de la transition ménopausique.

1.5.4 Phytoœstrogènes et phytothérapie

La famille des phytoœstrogènes regroupe l'ensemble des composés non stéroïdiens produits par des plantes, qui du fait de leur similarité de structure moléculaire avec la 17- β -œstradiol, ont la capacité de provoquer des effets estrogéniques en se fixant sur les récepteurs de l'œstrogène.

L'actée à grappes noires (*Cimicifuga racemosa*) appartenant à cette famille des phytoœstrogènes, serait la plante la plus efficace pour la réduction des symptômes de la ménopause notamment les bouffées de chaleur et les troubles de l'humeur, en agissant sur les récepteurs sérotoninergiques et non pas selon un mécanisme d'action oestrogénique. (66) L'OMS considère « cliniquement prouvé » l'usage de l'actée à grappes noires dans le traitement des symptômes de la ménopause : bouffées de chaleur, transpiration excessive, troubles du sommeil et irritabilité. (67) De plus, cette plante prise à 40 mg de racine séchée par jour présente un profil d'innocuité positif jusqu'à 6 mois d'utilisation.

Les phytoœstrogènes sont cependant contre-indiqués en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancers hormonodépendants (par exemple certains types de cancers du sein, de l'endomètre ou des ovaires).

De plus, ils ne sont pas recommandés en cas de troubles de la coagulation et de traitements hormonaux en cours. (68)

En phytothérapie, la rhodiole, le safran ou le millepertuis, trois plantes n'appartenant pas à la famille des phytoœstrogènes sont intéressantes dans la prise en charge des troubles dépressifs. Le millepertuis est efficace dans le traitement de la dépression légère à modérée avec des effets similaires à un antidépresseur. Dans un essai clinique, la prise de 900 mg par jour de millepertuis pendant 12 semaines améliore les symptômes psychologiques et psychosomatiques chez les femmes souffrant de troubles du climatère. (69)

La prise combinée de millepertuis et d'actée à grappes noires dans le traitement de la dépression mineure chez les femmes lors de la préménopause, péri-ménopause et ménopause s'est révélée bénéfique grâce à l'effet synergique de ces deux plantes. (70)

1.6 Les conséquences possibles d'une dépression non prise en charge en péri-ménopause

La dépression est associée à une comorbidité importante, elle est susceptible d'aggraver la progression de nombreuses pathologies somatiques chroniques comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, les étourdissements et les douleurs chroniques. (71)

Au-delà de ces comorbidités, elle affecte négativement les relations sociales dans la sphère familiale et notamment au niveau du couple. Une personne souffrant de dépression au sein du couple augmente le risque de divorce. Au niveau professionnel, les troubles dépressifs peuvent contribuer à induire une baisse de productivité au travail, de l'absentéisme voire une perte d'emploi.

La dépression aura tendance à isoler la personne progressivement et celle-ci limitera au maximum les relations avec les autres. Un cercle vicieux qui tend à augmenter l'état dépressif et contribue à diminuer la qualité de vie de ces femmes.

Les idées suicidaires et le suicide sont les conséquences les plus dramatiques de la dépression.

D'un point de vue sociétal, les personnes souffrant de dépression non prise en charge sont un coût pour la société (arrêt de travail, hospitalisation...). La dépression constitue une préoccupation de santé publique. Il est important d'accroître les investissements afin d'améliorer la prise en charge de la dépression. En cela les professionnels de santé ont un rôle à jouer en identifiant les symptômes et en apportant la meilleure prise en charge possible. (72)

La périménopause est une fenêtre de vulnérabilité pour la femme mais aussi une opportunité pour réaliser un bilan de santé général avec par exemple l'évaluation de la fonction cardiaque, la densité osseuse, le dépistage cervical et le dépistage mammaire.

2 - Intérêts des oméga-3 dans le traitement de la dépression chez la femme en périménopause

2.1 Les acides gras oméga-3

Les acides gras font partie de la famille biochimiquement hétérogène des lipides, famille qui, avec celles des protéines et des glucides, constituent l'ensemble des macronutriments constituant l'apport énergétique. Les acides gras ont également un rôle structurel en entrant dans la composition des membranes cellulaires sous forme de phospholipides jouant des rôles multiples dans le corps. (73)

2.1.1 Généralités

Un acide gras est un hydrocarbure formé d'une longue chaîne hydro-carbonée (CH₂) allant de 12 à 24 atomes de carbone avec une extrémité méthyle (CH₃) et une extrémité carboxyle (COOH). (74)

Les différents types d'acides gras se différencient par la longueur de la chaîne carbonée ainsi par leur degré d'insaturation c'est-à-dire, le nombre de doubles liaisons :

- Les acides gras saturés (AGS) : aucune double liaison
- Les acides gras mono-insaturés (AGMI) : une double liaison
- Les acides gras poly-insaturés (AGPI) : plusieurs doubles liaisons (75)

	Caractéristiques de structure
Acide gras saturé	Saturation de tous les atomes de carbone <i>Exemples : acide myristique, acide palmitique, acide stéarique</i>
Acide gras mono-insaturé	Présence d'une seule double liaison <i>Exemples : acide oléique (oméga-9), acide palmitoléique (oméga-7), acide cis-vaccénique</i>
Acide gras poly-insaturé	Présence de plusieurs doubles liaisons <i>Exemples : acide linoléique (oméga-6), acide α-linoléique (oméga-3), EPA, DHA</i>

Tableau 1 : Caractéristiques de structure en fonction du type d'acides gras : saturé, mono-insaturé ou poly-insaturé (75)

Les acides gras oméga-3 et 6 sont des acides gras poly-insaturés. Trois d'entre eux sont caractérisés d' « essentiels » pour l'Homme, c'est-à-dire non synthétisés par l'organisme et indispensables aux fonctions vitales. Il s'agit de l'acide linoléique (LA) appartenant à la famille des oméga-6, de l'acide α -linoléique (ALA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), ces deux derniers appartenant à la famille des oméga-3. (75)

2.1.2 Nomenclatures des acides gras

Selon la nomenclature internationale, un acide gras est défini comme ceci (C : a Δ b). La numérotation commence par le carbone du groupement carboxyle, le carbone dans ce groupe (COOH) est défini comme C1. Le « C » représente le nombre de carbone, « a » le nombre de doubles liaisons et « b » la position des insaturations à partir du carbone numéro 1.

Par exemple, l'acide α -linoléique est défini comme 18 : 3 Δ 9, 12, 15. Cet acide possède 18 atomes de carbone, 3 doubles liaisons et celles-ci se trouvent en position 9, 12 et 15 par rapport au carbone 1.

Selon la nomenclature « oméga », un acide gras est défini comme ceci (C : a ω z). On commence la numérotation par le carbone méthyle terminal. La signification de C et a est identique à la précédente. Néanmoins, le z représente la position des insaturations à partir du carbone numéro 1.

Par exemple, l'acide α -linoléique est défini comme C18 : 3 ω -3, ce qui signifie qu'il possède 18 atomes de carbone, 3 doubles liaisons et qu'il appartient au groupe des oméga-3. (76) (77)

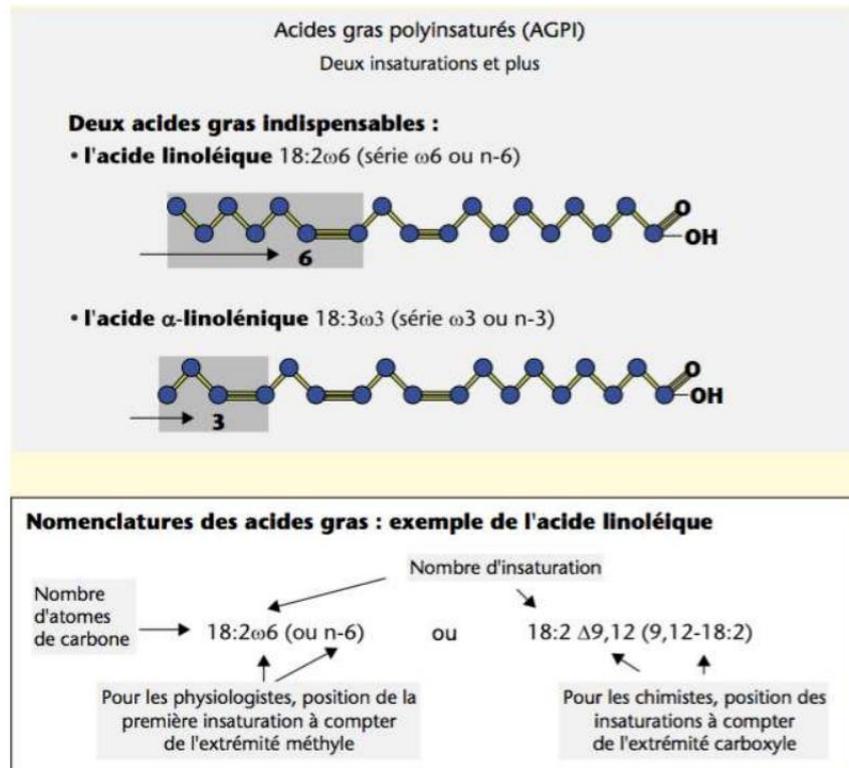


Figure 6 : Structures et nomenclatures des acides gras (77)

Ainsi, les acides gras appartenant à la famille des oméga-3 possèdent leur première double liaison située à 3 carbones de l'extrémité méthyle, à l'opposé du groupement carboxylique. Dans la nature, nous en comptons une petite dizaine. Et parmi eux, trois ont une activité significative chez l'homme : l'acide α -linoléique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA).

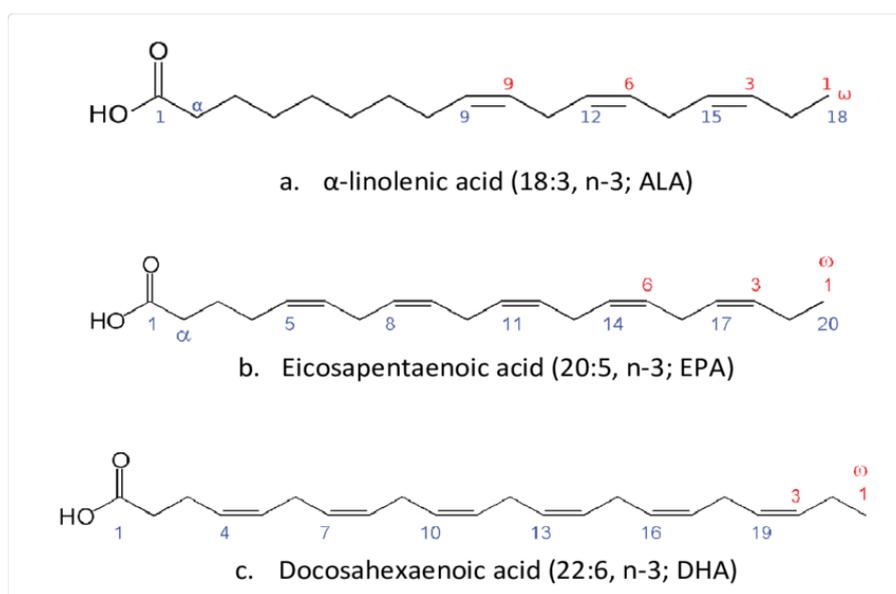


Figure 7 : Structures chimiques de ALA, EPA et DHA (78)

2.1.3 Biosynthèse des acides gras poly-insaturés

Lors de la digestion des graisses, les acides gras sont libérés par des lipases digestives permettant leur absorption au niveau intestinal.

L'acide α -linoléique, par exemple, se retrouve dans la circulation sanguine puis est capté par les tissus. Trois voies de dégradation sont alors possibles :

- 78% de l'acide α -linoléique sera transformé par les mitochondries des cellules en acétyl-CoA par β -oxydation pour l'anabolisme afin d'apporter de l'énergie
- 16% de l'acide α -linoléique sera stocké dans les tissus notamment le tissu adipeux
- 6% de l'acide α -linoléique sera métabolisé en EPA dans le réticulum endoplasmique puis éventuellement en DHA après β -oxydation dans les peroxysomes. (79)

Les acides gras de la famille des acides gras oméga-3 et oméga-6 sont synthétisés respectivement par l'acide α -linoléique (C18 : 3 ω 3) et l'acide linoléique (C18 : 2 ω 6). Ces deux derniers sont caractérisés d'« essentiels » à l'Homme car l'organisme n'est pas capable de les synthétiser, nous ne possédons pas les enzymes désaturases Δ 12 et Δ 15 nécessaires à leur synthèse. Ils doivent être apportés via notre alimentation.

Néanmoins, l'Homme est capable de réaliser leur métabolisation dans le réticulum endoplasmique de la cellule, par une succession de désaturation (insertion d'une double liaison grâce aux enzymes désaturase Δ 6 et Δ 5) et d'élongation (ajout de deux atomes de carbone supplémentaires grâce aux élongases) donnant des acides gras comprenant plus d'atomes de carbone et plus d'insaturations.

L'acide α -linoléique permet la synthèse de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosapentaénoïque (DHA). L'acide linoléique permet quant à lui la synthèse de l'acide arachidonique (AA) et de l'acide docosapentaénoïque (DPA). (80)

Or, la conversion de l'acide α -linoléique en EPA est très faible (3 à 6 % chez l'homme et légèrement plus élevée chez la femme), et encore plus faible pour le DHA (0.04 à 3.8 % chez l'homme et légèrement plus haute chez la femme). De ce

fait, le DHA est également considéré comme essentiel et doit être apporté par l'alimentation. De plus, ces conversions sont diminuées en cas de déficit en vitamine B6, B8, en magnésium, en calcium et en zinc, par l'alcool et la cigarette. (81)

A noter, la biosynthèse des deux familles oméga-3 et oméga-6 nécessite les mêmes enzymes. Une compétition se joue au niveau des enzymes désaturases $\Delta 5$ et $\Delta 6$. Les enzymes privilégieront le précurseur le plus biodisponible. Ainsi, il est essentiel de consommer en plus grande quantité l'acide α -linoléique par rapport à l'acide linoléique.

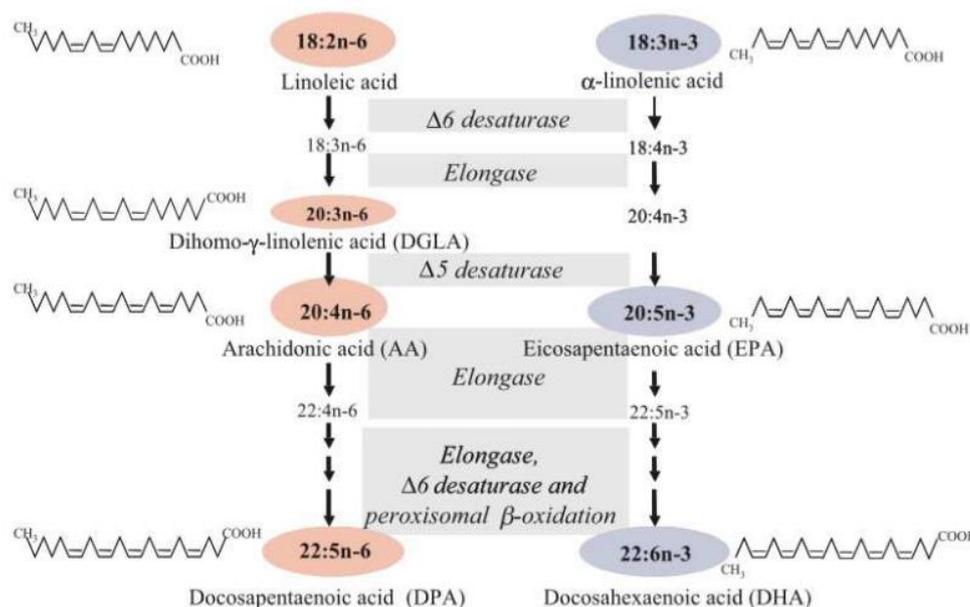


Figure 8 : Biosynthèse des acides gras chez l'Homme via la voie d'élongation-désaturation (80)

Les hormones sexuelles (œstradiol et testostérone) peuvent influencer la synthèse enzymatique des acides gras poly-insaturés à longue chaîne. En effet, les œstrogènes stimulent alors que la testostérone inhibe la conversion des acides gras essentiels en leurs métabolites à chaîne plus longue. Ce qui explique que les taux d'EPA et DHA soient légèrement plus hauts chez la femme en âge de procréer que chez l'homme. Ainsi, la diminution des concentrations d'œstradiol lors de la périménopause entraîne une diminution de la conversion de l'acide α -linoléique en EPA et DHA chez la femme. (82)

2.2 Les AGPI oméga-3 dans le traitement de la dépression

2.2.1 Composition lipidique du cerveau

Le cerveau est le deuxième organe le plus riche en lipides après le tissu adipeux. Le poids sec du cerveau des mammifères est composé d'environ 60% de lipides et les acides gras poly-insaturés représentent 15 à 30 % du poids sec du cerveau. (83) Ainsi, un acide gras sur trois est un acide gras polyinsaturé au sein du système nerveux central. (84)

Les deux types d'acides gras poly-insaturés les plus abondants du système nerveux central sont l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide arachidonique (AA). Ils font partie de la membrane cellulaire neuronale (en particulier des membranes synaptiques et dendritiques) dans lesquelles ils sont ancrés au sein de phospholipides et des esters de cholestérol. (85)

L'EPA est quant à lui moins présent au niveau du SNC. En effet, les taux d'EPA dans le cerveau sont généralement 250 à 300 fois inférieurs à ceux du DHA. (86)

Or, la synthèse endogène dans le cerveau du DHA et de l'EPA est faible, le cerveau maintient ses niveaux en AGPI grâce à la perfusion sanguine. En effet, ces deux AGPI traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE) par diffusion passive à des taux similaires. Le faible taux d'EPA au sein du SNC peut s'expliquer par sa plus faible incorporation membranaire, une β -oxydation importante, un allongement en DPA (un des AGPI intermédiaire entre l'EPA et le DHA) ainsi qu'un recyclage plus faible des phospholipides comparativement au DHA. (86)

Ainsi, le développement du cerveau et son maintien dépendent de la disponibilité en EPA et DHA tout au long de la vie. La fonction cérébrale dépend fortement des niveaux sanguins d'AGPI oméga-3.

2.2.2 Corrélation entre carence en oméga-3 et dépression

Nous partons d'une première constatation, les populations ayant une alimentation riche en poisson gras ont une prévalence annuelle plus faible de dépression majeure comme le souligne la figure ci-dessous. (87) Cela pourrait s'expliquer par la teneur en oméga-3 au sein les poissons gras.

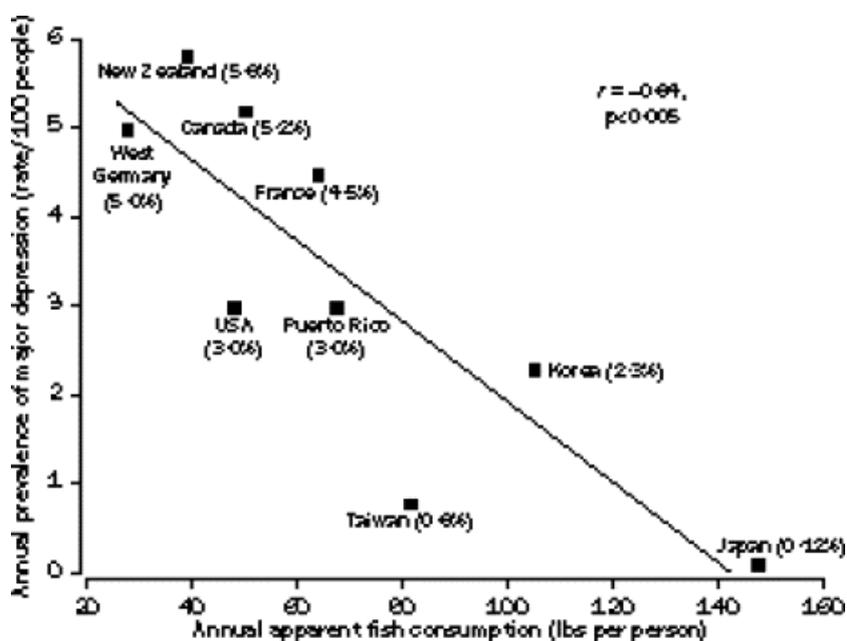


Figure 9 : Prévalence annuelle de la dépression majeure selon la consommation annuelle de poisson (87)

En effet, une méta-analyse de 14 études a démontré que les personnes souffrant de dépression ont des niveaux plus faibles en EPA, DHA et en AGPI oméga-3 totaux dans la membrane érythrocytaire et dans le plasma. (88)

Chez les personnes souffrant de dépression, les concentrations sériques en EPA et DHA sont inférieures à une personne saine. De plus, leurs ratios acide arachidonique/DHA et acide arachidonique/EPA, de même que leurs rapports oméga-6/oméga-3 sont plus élevés que chez les personnes non dépressives. (89)

Il a été démontré que les taux en AG oméga-3 sont plus faibles dans les globules rouges et le plasma des patients dépressifs, ceci accompagné d'un déficit en DHA dans les tissus cérébraux pour les patients souffrant de trouble dépressif majeur. (90)

Il est ainsi clairement établi que le risque de souffrir de troubles dépressifs est corrélé au faible apport en oméga-3 et au ratio oméga-6/oméga-3 élevé. Cela révèle le potentiel effet protecteur des AGPI oméga-3 dans la dépression.

2.2.1 Index oméga-3 : Biomarqueur intéressant dans la prévention d'une carence en AGPI oméga-3

A partir d'un prélèvement sanguin, il est possible de réaliser ce qu'on appelle l'index ou l'indice oméga-3. Il est défini comme la concentration combinée d'EPA et de DHA en pourcentage des acides gras totaux présents au niveau de la membrane des globules rouges.

Cet indice représente le taux d'EPA et de DHA global d'une personne car les globules rouges incorporent des acides gras oméga-3 dans leur membrane phospholipidique comme le font les autres tissus. (91)

En effet, il existe une corrélation linéaire entre la teneur en acides gras oméga-3 dans les phospholipides des globules rouges et la teneur en acides gras oméga-3 dans le cerveau.

Des études ont démontré que chez les personnes déprimées, leur niveau en oméga-3 dans les membranes érythrocytaires était significativement plus faible. (92) (93) (94) De plus, l'amélioration des symptômes de la dépression suite à une supplémentation en AGPI oméga-3 est corrélée à une augmentation de l'indice oméga-3. (95)

Il faut savoir que le minimum vital consiste à avoir un indice oméga-3 de 2%. Cet indice oméga-3 peut être compris entre 2 et 20%. En sachant que l'indice oméga-3 optimal doit être compris entre 8 et 11% afin d'offrir une protection optimale pour notre santé. Enfin, une valeur supérieure à 11 % n'est pas associée à une réduction du risque. (96)

En cela, il est intéressant pour la femme en périménopause de réaliser cet index oméga-3 en laboratoire afin de connaître son statut oméga-3.

2.2.2 Mécanismes neurobiologiques potentiels des AGPI oméga-3 dans la dépression

Les acides gras oméga-3 peuvent exercer des effets antidépresseurs et être utilisés en prévention ou en traitement de la dépression selon plusieurs mécanismes d'action pas encore clairement identifiés. Nous allons maintenant examiner les caractéristiques psychoactives des AGPI oméga-3.

2.2.2.1 Effets sur la neuro-inflammation

Il existe une corrélation entre la neuro-inflammation et la survenue d'une dépression. (97) En effet, une augmentation des cytokines inflammatoires (IL-1 β , IL-12, IL-6), du facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et l'interféron gamma (IFN- γ) et l'activation de la microglie dans le système nerveux central sont observées chez une personne atteinte de troubles dépressifs majeurs. (98) De plus, l'état inflammatoire est en corrélation positive avec la gravité des symptômes de la dépression. A l'inverse, chez un patient déprimé, les cytokines anti-inflammatoires (interleukine-4 (IL-4), interleukine-10 (IL-10) et le facteur de croissance transformant (TGF- β 1)) sont diminués dans le plasma. (99)

La neuro-inflammation dans le cerveau a des impacts négatifs sur le système nerveux central. Elle est en relation avec une carence ou un dysfonctionnement des neurotransmetteurs, l'hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), le stress oxydatif et le neurodégénérescence. (100)

Les AGPI oméga-3 exercent un effet antidépresseur central par leur action anti-inflammatoire.

En effet, une fois passée la barrière hémato-encéphalique, les AGPI oméga-6 et oméga-3 sont associés à des phospholipides membranaires des cellules du cerveau. Lors d'un stress, sous l'action de la phospholipase A2 (PLA2), les AGPI peuvent être libérés des membranes afin de générer des médiateurs lipidiques impliqués dans la neuro-inflammation.

L'acide arachidonique (ARA ou AA) (dérivé de la voie oméga-6) et l'EPA (dérivé de la voie oméga-3) sont en compétition vis-à-vis de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) et

de la 5-lipoxygénase (5-LOX) afin de synthétiser des médiateurs lipidiques appelés eicosanoïdes tels que des prostaglandines, leucotriènes ou thromboxanes (figure 10). Le DHA est quant à lui à l'origine de docosanoïdes. (101)

Selon si ces eicosanoïdes sont à l'origine un oméga-3 ou 6, leurs actions physiologiques seront à l'opposé.

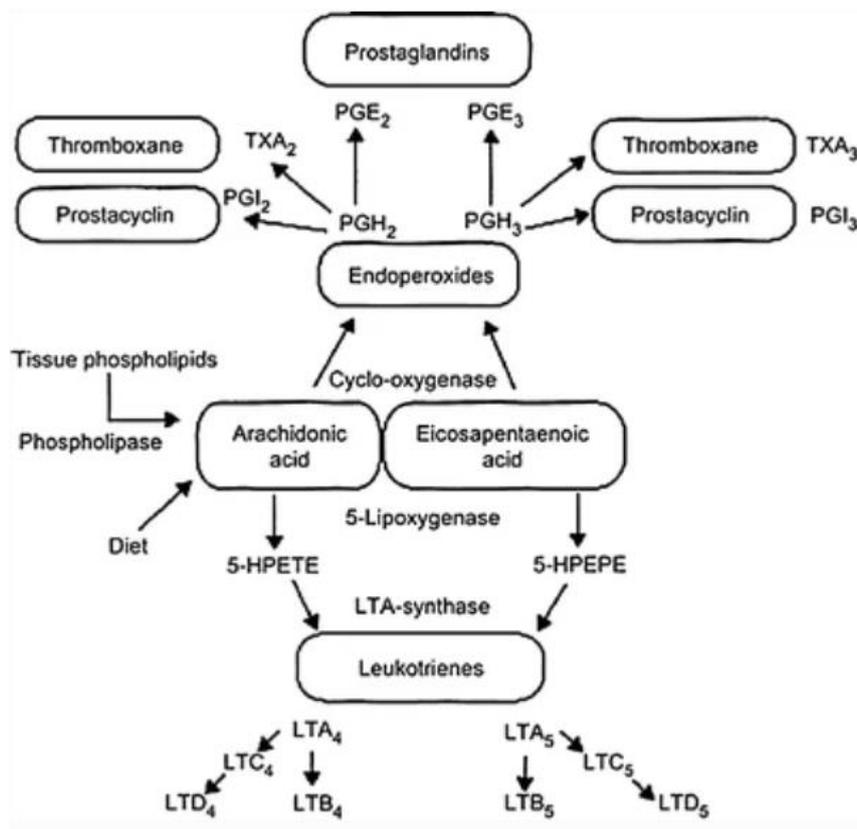


Figure 10 : Métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique et de l'acide eicosapentaénoïque pour les voies cyclo-oxygénase et lipoxygénase (101)

En effet, l'acide arachidonique va être à l'origine de la synthèse de leucotriènes via l'action de la 5-lipoxygénase et de thromboxanes, prostacyclines et prostaglandines pro-inflammatoires via la COX-2. Les médiateurs lipidiques issus de l'ARA seront nombreux et pro-inflammatoires.

A contrario, l'EPA est le précurseur de leucotriènes, de thromboxanes, prostacyclines, et de prostaglandines qui sont moins nombreux mais anti-inflammatoires. (102)

L'EPA et le DHA empêchent également la libération de cytokines inflammatoires comme l'interféron- γ , le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et les interleukines (IL-1 β , l'IL-2 et l-IL-6) étant déterminée par la décharge d'eicosanoïdes. (103)

Plus récemment, il a été découvert que l'EPA et le DHA sont à l'origine d'autres médiateurs lipidiques résolvines D (RvD) et E (RvE) et protectines ayant de puissantes propriétés anti-inflammatoires collectivement appelés médiateurs pro-résolutions spécialisés (SPM). Il a été démontré que les RvD et RvE améliorent les comportements dépressifs en augmentant les niveaux de sérotonine tandis que les protectines améliorent la fonction neurologique en empêchant la rétraction et l'apoptose des dendrites et des neurites. De plus, tous les SPM régulent à la baisse les cytokines pro-inflammatoires. Enfin, les résolvines activent la signalisation mTOR et MAP/ERK sur des modèles de dépression et activent les voies NF-kB sur des modèles de troubles neurologiques et neurodégénèrescents. Ce sont des molécules pro-résolutions endogènes ayant pour but de diminuer l'inflammation en activant des mécanismes spécifiques afin de favoriser l'homéostasie. (101) (104)

Les patients présentant des niveaux inflammatoires élevés ont une meilleure amélioration des symptômes dépressifs à la suite d'une supplémentation en AGPI oméga-3. Ainsi, le dosage de biomarqueurs inflammatoires (IL-1ra, IL-6, leptine, adiponectine et protéine C à haute sensibilité (hs-CRP)) avant la supplémentation en AGPI oméga-3 s'avère intéressant comme indicateur de la réponse clinique aux acides gras oméga-3. (105)

Pour conclure, l'incorporation d'oméga-3 EPA et DHA dans la membrane cellulaire diminue ainsi leur teneur en acide arachidonique et exerce des effets anti-inflammatoires en augmentant la production d'eicosanoïdes, de résolvines et protectines ayant des propriétés anti-inflammatoires.

2.2.2.2 Effets sur les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques du SNC

La physiopathologie de la dépression s'appuie sur l'hypothèse des monoamines avec un déséquilibre de neurotransmission sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique. Les médicaments antidépresseurs actuels ont pour but d'améliorer la neurotransmission de ces neurotransmetteurs. (106)

L'augmentation des apports en oméga-3 influence positivement le statut dépressif d'une personne par interaction avec la neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique ainsi que la libération, l'absorption, le métabolisme et la fonction des récepteurs. (103)

La présence d'AGPI de nature hautement insaturée comme l'EPA et le DHA augmente la fluidité membranaire neuronale (107) et améliore la transduction des signaux médiés par la protéine G, les enzymes ATPase Na/K dépendantes ou la protéine kinase C. De plus, les AGPI oméga-3 influent sur le nombre et la fonction des récepteurs sérotoninergiques (5-HT₂) et dopaminergiques (DR-2). (103)

En effet, la présence d'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) dans le liquide céphalorachidien (LCR), reflète le renouvellement de la sérotonine. Son taux est diminué chez les personnes souffrant de dépression. (108) Or, des concentrations élevées en AGPI et notamment en DHA plasmatique sont corrélées positivement aux taux de 5-HIAA et donc à une augmentation de la neurotransmission sérotoninergique chez l'Homme. (109) A l'inverse, en cas de carence en AGPI oméga-3, la densité du récepteur de la sérotonine (5-HT₂) dans le cortex frontal est augmentée due à une adaptation, à la suite d'une fonction sérotoninergique réduite. (110)

Concernant la neurotransmission dopaminergique, nous observons une diminution du renouvellement de la dopamine dans le cortex préfrontal sur des modèles expérimentaux animaux de dépression. (111) Or, chez un rat déficient en AGPI oméga-3, l'expression du récepteur de la dopamine est diminuée dans le cortex frontal. (112) De plus, la supplémentation en AGPI chez un rat a augmenté de 40 % les niveaux de dopamine dans le cortex frontal et a augmenté la liaison au récepteur de la dopamine D₂. (113)

Ainsi, l'augmentation des concentrations en acides gras oméga-3 dans la membrane cellulaire affecte la neurotransmission de la sérotonine et de la dopamine et permet une augmentation de la disponibilité de ces neurotransmetteurs au niveau de la fente synaptique diminuant ainsi le risque de dépression.

2.2.2.3 Effets sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Face à un stress, l'information converge vers le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus qui sécrète alors la corticolibérine ou corticotropin-releasing hormone (CRH) ou facteur de libération des corticotrophines (CRF). Cette hormone se lie aux récepteurs présents sur l'hypophyse, et induit la sécrétion de l'hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine (ACTH) au niveau plasmatique. L'ACTH va stimuler les récepteurs dans le cortex surrénalien et induire la libération de glucocorticoïdes et notamment de cortisol dans le sang. Ce taux de cortisol est régulé par un mécanisme de rétrocontrôle négatif qui a lieu grâce aux récepteurs glucocorticoïdes (GR) présents sur l'hypothalamus et l'hypophyse. Ce mécanisme est appelé l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) ou communément appelé l'axe du stress.

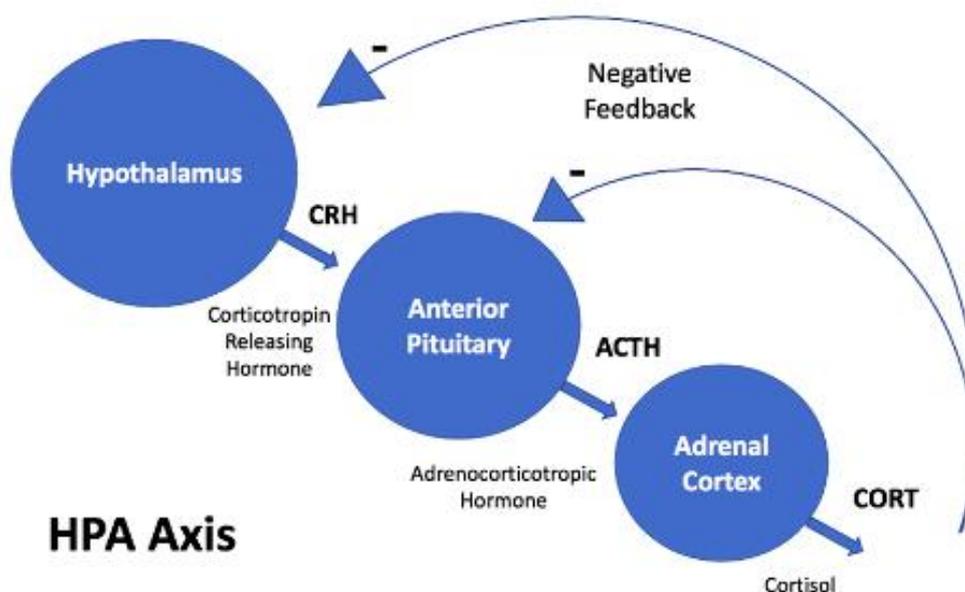


Figure 11 : Schéma de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (axe du stress) (114)

On a remarqué que chez une personne déprimée ou en rémission de dépression, le taux de cortisol salivaire est plus élevé par rapport aux personnes n'ayant pas eu d'épisode dépressif, notamment au réveil. (115) L'hyperactivité de l'axe HHS pourrait en être la cause.

L'administration d'un glucocorticoïde de synthèse, la dexaméthasone, permet de mesurer l'activité de l'axe HHS. Elle agit au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse afin de réduire la production in fine de cortisol par le cortex surrénalien. Or, chez 50% des patients souffrant de dépression, le niveau de cortisol ne diminue pas à la suite de l'administration de dexaméthasone. Cela met en évidence le dysfonctionnement de l'axe du stress chez une personne déprimée de part un dysfonctionnement des récepteurs glucocorticoïdes (GR) altérant ainsi le rétrocontrôle négatif du cortisol. (116)

Des études ont rapporté qu'un faible taux plasmatique en AGPI oméga-3 est associé à un facteur de libération de corticotrophine (CRF) élevé et un taux plasmatique en cortisol élevé. (117) (118) Au contraire, une supplémentation en AGPI oméga-3 réduit la sécrétion de corticostérone. (119) Comme le démontre une étude réalisée sur des rats soumis à un stress chronique, l'hypersécrétion de corticostérone est atténuée par la supplémentation en AGPI oméga-3. (120)

Plusieurs mécanismes permettent d'expliquer le rôle des AGPI oméga-3 sur la régulation de l'axe HHS.

D'une part, les AGPI oméga-3 vont augmenter la sensibilité du rétrocontrôle négatif de l'axe du stress en diminuant l'inflammation au niveau du SNC. En effet, les cytokines inflammatoires et leurs voies de signalisation entraînent une altération de la fonction des GR (121). Les propriétés anti-inflammatoires des oméga-3 peuvent ainsi inhiber l'hyperactivité de l'axe HHS. De plus, une supplémentation en AGPI oméga-3 augmente l'expression des GR dans l'hippocampe en réduisant l'expression de miARN-218 qui est un régulateur post-transcriptionnel de l'expression des gènes GR. (122)

D'autre part, les AGPI oméga-3 augmenteraient le passage du cortisol à travers la BHE en améliorant la fluidification membranaire, en modulant la fonction des jonctions serrées et en inhibant l'efflux de la P-glycoprotéine (P-gp) qui est une protéine de transport du cortisol. (123) L'amélioration du passage du cortisol à travers la BHE normalise le rétrocontrôle de l'axe HHS.

2.2.2.4 Effets sur l'expression hippocampique du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)

Une diminution de l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau, plus connu sous le nom de Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), induit des troubles dans les processus d'apprentissage, de mémorisation, et est impliquée dans la physiopathologie de la dépression. Dans le cerveau, on le retrouve majoritairement dans l'hippocampe et le cortex cérébral.

En effet, la liaison du BDNF à son récepteur tyrosine kinase (Trk-B) est impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques du cerveau notamment en stimulant et en contrôlant la neurogenèse. Le BDNF est impliqué dans la survie de certains neurones existants et encourage la croissance et la différenciation de nouveaux neurones.

La diminution de l'expression du BDNF entraîne une diminution de la neurogenèse de l'hippocampe et contribue donc à l'atrophie de l'hippocampe observée chez un patient souffrant de dépression. Il existe une corrélation entre le développement d'une dépression et l'expression du BDNF. (124)

A contrario, les taux de BDNF sont plus élevés dans l'hippocampe post mortem des patients traités par des antidépresseurs que chez les patients dépressifs non traités, ce qui suggère un rôle du BDNF dans le mécanisme des antidépresseurs. (125)

Les prochaines études vont nous démontrer que les AGPI oméga-3 jouent un rôle dans la régulation de l'expression du BDNF dans l'hippocampe chez les animaux et chez l'Homme.

Durant une période de 6 mois, des rats femelles ont reçu un régime alimentaire déficient en acide α -linoléique. Ils ont remarqué une diminution des niveaux d'expression du gène BDNF dans l'hippocampe et une augmentation de la réponse relative de la corticostérone à un facteur de stress intense. Cela appuie le rôle des oméga-3 dans l'expression du BDNF dans le cerveau. (90)

Une autre étude a montré qu'un régime enrichi en AGPI contenant 70% d'acide α -linoléique chez le rat diminue les comportements dépressifs en augmentant

l'expression du BDNF dans l'hippocampe ainsi qu'en augmentant les concentrations de molécules impliquées dans la signalisation du BDNF entraînant une augmentation du volume de l'hippocampe. (126)

Chez l'homme cette fois-ci, une consommation élevée en AGPI oméga-3 est associée à un volume important de matière grise dans l'hippocampe et d'autres structures corticolimbiques. (127)

Ainsi, l'ensemble de ces études nous apporte des réponses sur le rôle des AGPI oméga-3 sur l'expression du BDNF hippocampique, favorisant une fonction optimale de l'hippocampe et réduisant ainsi le risque de dépression.

De plus, la pratique d'une activité physique et la pratique d'activités de pleine conscience peuvent augmenter la sécrétion de BDNF tandis que la pollution aurait tendance à la bloquer. (128)

2.2.3 Bénéfices supérieurs de l'EPA par rapport à la DHA dans le traitement de la dépression

Les AGPI oméga-3 s'avèrent efficaces dans la réduction des symptômes de la dépression. En effet, la supplémentation avec deux types d'AGPI oméga-3, l'EPA et le DHA, serait efficace pour lutter contre la dépression. Les deux jouent un rôle différent dans la dépression, l'EPA de par son action anti-inflammatoire et le DHA dans la fluidité et le maintien de l'intégrité de la membrane. (129)

Dans le traitement de la dépression, l'efficacité de la supplémentation en AGPI oméga-3 semble être conditionnée par la proportion des taux d'EPA et de DHA consommés. Par exemple, la supplémentation composée d'EPA pure ou majoritairement d'EPA (EPA > 50%, 60% et 80 % de la dose totale en AGPI) a montré une efficacité supérieure par rapport à la supplémentation composée principalement de DHA (DHA > 50%, 60% ou 80 % de la dose totale en AGPI) que ce soit en monothérapie ou en traitement adjuvant. (130)

Un examen de Song et al a révélé que le rapport d'un effet synergique actif entre l'EPA et le DHA le plus efficace serait de 2/1 ou 3/1 dans le traitement de la dépression. (129)

En conclusion, les recommandations actuelles dans le traitement des symptômes dépressifs seraient un apport allant de 720 mg/j à 1000 mg/j en EPA en veillant à ce que la proportion d'EPA soit supérieure ou égale à 60% de l'ensemble des AGPI oméga-3 consommés. (131)

2.3 Présentation d'études évaluant l'intérêt des oméga-3 dans la dépression chez la femme en péri-ménopause

2.3.1 Présentation d'études précliniques

Il est compliqué de mimer la période de périménopause chez les animaux. De ce fait, j'ai sélectionné trois études qui démontrent l'intérêt d'une supplémentation en oméga-3 chez des rongeurs ayant subi une ovariectomie. Cette intervention chirurgicale mime une chute brutale des œstrogènes.

La première étude chez des rats Wistar femelles évalue les effets sur l'humeur d'une ovariectomie seule ou associée pendant 8 semaines à un régime riche en huile de poissons.

D'un point de vue comportemental, la consommation en graisse de type oméga-3 inverse l'effet anxiogène de l'ovariectomie. A l'inverse, la réalisation du test de nage forcée nous démontre qu'une alimentation riche en graisses saturées entraîne une vulnérabilité à un état dépressif.

D'un point de vue neurochimique, les rats ovariectomisés ayant reçu une alimentation enrichie en huile de poissons ont une activité sérotoninergique stimulée au niveau de l'hippocampe. En effet, dans celui-ci, le renouvellement de la sérotonine et les niveaux de 5-HIAA étaient plus élevés que chez les rats ovariectomisés témoins. Les AGPI oméga-3 ont un effet protecteur par rapport au risque de dépression en agissant via la modulation sérotoninergique. (132)

Deux autres études sont également réalisées sur des rats Wistar femmes après 12 semaines de régime enrichi en oméga-3.

Au niveau comportemental, dans ces deux études, la supplémentation a diminué le temps d'immobilité et a augmenté l'escalade.

Au niveau biochimique, la supplémentation a engendré l'augmentation du taux de phospholipides de type oméga-3 dans le cerveau, des concentrations sériques en

sérotonine ainsi que l'expression des récepteurs aux œstrogènes (ER- α). De plus, cela a fait diminuer le taux d'AGPI de type oméga-6 au niveau cérébral de manière dose-dépendante, et diminuer les niveaux cérébraux de prostaglandines (PGE2). Pour finir, ils ont observé une augmentation de la protéine de liaison à l'élément de réponse de l'AMPc (CREB), une augmentation de l'expression hippocampique du BDNF et une diminution des niveaux d'expression hippocampique du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et l'interleukine (IL-6). (133) (134)

2.3.2 Présentation d'études cliniques

Afin de démontrer l'importance de l'apport alimentaire en oméga-3, une étude transversale réalisée chez 3 054 femmes âgées de 42 à 52 ans en péri-ménopause a fourni des données sur l'apport alimentaire en AGPI oméga-3 et leurs symptômes de dépression. Les symptômes de dépression ont été évalués avec l'échelle de dépression du Center for Epidemiological Studies (CES-D).

Résultats: Chez les femmes en péri-ménopause, l'apport en oméga-3 est inversement associé aux symptômes dépressifs (relation inverse dose-réponse). Cependant, chez les femmes préménopausées, cette association inverse n'a pas été démontrée.

D'après cette première étude, nous pouvons conclure que l'apparition de troubles dépressifs dépend des apports en oméga-3 provenant de l'alimentation au cours de la périénopause. (135)

La deuxième étude est une étude clinique randomisée réalisée contrôlée en double aveugle par le chercheur Michel Lucas, afin de déterminer si un complément d'huile de poissons riche en acide eicosapentaénoïque est plus efficace qu'un placebo pour réduire la détresse et les symptômes dépressifs chez la femme en péri-ménopause. (136)

Pour cela, il a sélectionné 120 femmes âgées de 40 à 55 ans souffrant d'une détresse modérée à grave selon l'échelle générale de bien-être (GWB).

Sur l'ensemble de ces femmes (n = 120), la moitié d'entre-elles prendra au hasard un complément alimentaire riche en acides gras oméga-3 (n = 59), les autres auront des gélules de placebo. Les gélules d'acides gras contiennent 350 mg d'EPA et 50

mg de DHA. Les femmes devront prendre une capsule 3 fois par jour (avant chaque repas). Les trois gélules d'oméga-3 correspondront à un apport quotidien de 1.05 g d'EPA et 150 mg de DHA pour un total de 1.2 g d'acides gras oméga-3 par jour pendant 8 semaines. L'autre moitié des femmes prendra 3 gélules de placebo (n = 61) contenant de l'huile de tournesol durant la même durée. (136)

Les critères de jugement de la dépression reposent sur les scores de détresse psychologique (Indice de bien-être général psychologique (PGWB)), les échelles dépressives (Liste de contrôle des symptômes de Hopkins (HSCL)) et l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (HAMD).

Résultats : Concernant les femmes ayant une détresse psychologique modérée, nous observons une diminution importante des symptômes de manière statistiquement et cliniquement valable. Pour les femmes très déprimées, cet effet était cependant moins évident. Ce qui appuie la limite de l'utilisation des oméga-3 dans les dépressions sévères. (136)

L'étude conclue ainsi que la supplémentation avec majoritairement d'EPA par rapport au DHA est efficace pour atténuer les signes de la dépression chez les femmes en péri-ménopause. (136)

Néanmoins, toutes les études ne sont pas positives quant au rôle des oméga-3 sur l'humeur chez ce type de population.

En effet, une dernière étude réalisée chez 355 femmes en fin de péri-ménopause (aménorrhée \geq 60 jours au cours de la dernière année) ou en post-ménopause, affirme qu'après une supplémentation de 12 semaines avec 1,8 g d'AGPI oméga-3 (dont 1,275 g d'EPA, 300 mg de DHA et 270 mg d'autres oméga-3) n'entraîne pas d'amélioration de l'humeur par rapport au placebo. (137)

Afin de démontrer l'intérêt des oméga-3 dans la dépression, nous constatons que peu d'études ont été spécifiquement réalisées chez la femme en péri-ménopause étant pourtant une période à risque de dépression chez les femmes. Ainsi, nous ne pouvons pas affirmer l'efficacité certaine des oméga-3 dans la dépression chez la femme en péri-ménopause.

Or, face aux données recueillies sur les différents mécanismes d'action anti-dépresseurs potentiels des oméga-3 et des études précliniques et cliniques réalisées, les résultats sont néanmoins prometteurs.

De plus, nous savons que la supplémentation en AGPI en association avec un antidépresseur potentialise l'effet antidépresseur du traitement, cela a été démontré chez la femme en post-ménopause (138). Néanmoins, je n'ai pas trouvé d'étude le démontrant chez la femme en péri-ménopause. Il serait également intéressant de démontrer la corrélation positive ou négative de la prise d'oméga-3 avec une hormonothérapie sur la dépression.

En conclusion, au regard de tout ce qu'on a vu précédemment, une consommation plus importante d'AGPI oméga-3, notamment de type EPA (environ 1 gramme par jour) associé avec du DHA, avec un ratio 2/1 ou 3/1 pourrait être intéressant afin de limiter le développement de dépression induit par la chute hormonale notamment en œstradiol. (139)

3 - Accompagner la femme en périménopause à augmenter ses apports en oméga-3

3.1 Etat des lieux des apports en oméga-3 au regard des recommandations nutritionnelles

3.1.1 Données sur les apports actuels en France en oméga-3

Depuis 1999, l'ANSES réalise tous les 7 ans, une étude individuelle nationale sur les consommations alimentaires (INCA) sous l'égide des ministères de la Santé et de l'Agriculture. Cette étude a pour but de connaître les habitudes alimentaires et l'état nutritionnel de la population en France métropolitaine afin de mieux prévenir les maladies et d'améliorer l'état de santé. (140)

L'Etude INCA 3 a été réalisée en 2014-2015 sur plus de 5 800 participants, âgés de 0 à 79 ans. Les apports nutritionnels en acides gras vont vous être détaillés par la suite. Ces apports nutritionnels moyens individuels ont été calculés sur 2 121 adultes vivant en France ayant un apport énergétique de 2 028 kcal en moyenne par jour. (141)

	Femmes	Hommes et Femmes		ANC* en 2011
	Entre 18 et 79 ans	Entre 18 et 79 ans	Entre 45 et 64 ans	
Lipides totaux	34.3%	33.7%	33.9%	35-40%
Acides gras saturés totaux	14.4%	14.2%	14%	≤ 12%
Acides gras mono-insaturés (Acide oléique)	9.8%	9.6%	9.8%	15-20%
Acide linoléique (LA)	3.3%	3.15%	3.3%	4%
Acide α-linolénique (ALA)	0.47%	0.44%	0.46%	1%
EPA	100.5 mg	117.8 mg	127.5 mg	250 mg
DHA	147.2 mg	169.9 mg	181.7 mg	250 mg

*Tableau 2 : Apports moyens en acides gras chez l'adulte, consommant environ 2 028 Kcal/j, exprimés en pourcentage de l'apport énergétique sans alcool sauf pour EPA et DHA exprimé en mg/j (142) *ANC : Apport nutritionnel conseillé (142)*

On constate que l'apport quotidien moyen en lipides (compris entre 33.7 et 34.3%) est en deçà des recommandations des ANC de 2011 (entre 35 et 40%). Néanmoins, l'apport en acides gras saturés totaux est de 14%, ce qui est supérieur aux recommandations des ANC ($\leq 12\%$). (142)

La consommation d'acides gras mono-insaturés et notamment d'acide gras oléique (oméga 9) est largement en dessous des recommandations de l'ANC (15 à 20%). (142)

Concernant les acides gras poly-insaturés, la consommation d'acide linoléique (oméga-6) est en dessous mais reste proche des recommandations nutritionnelles. Le principal problème concerne les acides gras oméga-3 (EPA et DHA), leurs apports sont nettement insuffisants. On notera que la population française ne consomme que la moitié de la quantité d'EPA qu'elle devrait consommer.

Si on calcule le rapport oméga-6/oméga-3 chez les hommes et les femmes entre 45 et 64 ans, il s'élève à 7.2, pour une recommandation des ANC strictement inférieure à 5. (142)

Afin d'améliorer ces résultats dans la prochaine étude, il est nécessaire de faire de l'éducation nutritionnelle auprès des Français. Le pharmacien d'officine peut y contribuer en réalisant des entretiens nutritionnels ou en prodiguant des conseils nutritionnels au comptoir. Le but : réduire la consommation d'acides gras saturés et d'acides gras oméga-6 et augmenter les apports en acides gras oméga-3.

3.1.2 Les différentes causes d'une insuffisance d'apport en oméga-3

Les causes d'une insuffisance d'apport en oméga-3 sont multiples, cela peut être dû à :

- Un **manque de consommation d'aliments sources** : les poissons des mers froides (sardines, maquereaux, harengs, saumons, thons), (143)

- Un **manque d'apport en acide α -linoléique** dû à une **faible consommation de produits végétaux** notamment les légumes verts ou les noix, (143)
- Un **manque d'apport par la filière terrestre** : les animaux sont une source d'acide α -linoléique via les produits laitiers et les œufs. La malnutrition animale avec une plus faible consommation d'oméga-3 diminue cet apport, (144)
- Un **manque de biosynthèse avec compétition oméga-6 et oméga-3 végétaux** et une **biotransformation faible** (mauvaise synthèse endogène) avec un **déficit micronutritionnel** (Magnésium, fer, zinc), (81)
- La **surconsommation d'oméga-6** au détriment des oméga-3 dans la **grande distribution** notamment dans les plats préparés pour des **raisons économiques**, (143)
- **Les mauvais choix alimentaires** lors de l'achat des huiles d'assaisonnement et/ou des cuissons ainsi **que la mauvaise utilisation des huiles végétales**. (143)

3.1.3 Recommandations nutritionnelles en acides gras chez l'adulte

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour les acides gras ont été définis par l'agence française de sécurité des aliments (AFSSA) en 2001 puis ont été mis à jour par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) en 2011. (145)

Il n'existe pas de spécificité concernant les apports en acides gras oméga-3 chez la femme en périménopause. Je vous présente donc les recommandations chez l'homme et la femme adultes.

	Besoin physiologique minimal	ANC chez l'adulte
Lipides totaux	30%	35 à 40%
Acides gras saturés totaux	-	<12%
Acide laurique, Acide myristique, Acide palmitique	-	≤ 8%
Acides gras mono-insaturés (Acide oléique)	-	15-20%
Acide linoléique (LA)	2%	4%
Acide α-linolénique (ALA)	0.8%	1%
EPA	-	250 mg/j
DHA	250 mg/j	250 mg/j
Rapport ω6/ω3	-	<5

Tableau 3 : Apports nutritionnels conseillés par l'ANSES en 2011

*Les valeurs d'ANC sont exprimées en pourcentage de l'AET
sauf pour l'EPA et DHA. (145)*

On entend par « besoin physiologique minimal » un rapport nécessaire pour éviter tout syndrome de déficit alimentaire en acides gras indispensables et assurer un fonctionnement normal de l'ensemble de l'organisme et des fonctions cérébrales.

L'ANSES définit un besoin physiologique en acides gras totaux de 30% de l'apport énergétique total (AET). Un apport en acides gras totaux inférieur à 30% de l'AET induit un risque de ne pas satisfaire les besoins en acides gras oméga-3 notamment en DHA. Ainsi, un apport entre 35 et 40% de l'AET en lipides totaux est conseillé chez l'adulte avec un apport énergétique de 2000 Kcal. (145)

Dans la famille des acides gras saturés, l'ANSES distingue l'acide laurique, l'acide myristique et l'acide palmitique, tous trois athérogènes en cas d'excès et leur confère un apport maximal de 8% de l'AET. Les autres acides gras saturés n'ont pas d'effets délétères connus. L'ANSES recommande d'avoir un apport en acides gras saturés totaux inférieur à 12% de l'AET. (145)

L'acide oléique est le composant majoritaire dans l'alimentation du groupe des acides gras mono-insaturés. L'ANC pour cet acide est exprimé entre 15 et 20% de l'AET. La limite inférieure est définie par le risque de substitution de celui-ci avec les acides gras saturés qui ont des propriétés athérogènes. La limite supérieure se base sur des études sur les facteurs de risque cardio-vasculaire. (145)

Le fait de déterminer un ANC de 4% de l'AET pour l'acide linoléique a pour objectif de limiter le déséquilibre entre oméga-3 et oméga-6 car un excès d'acide linoléique peut être, comme on l'a vu précédemment, à l'origine d'une diminution de synthèse et de disponibilité des EPA et DHA, et engendrer des maladies. Ainsi un rapport acide linoléique / acide α -linoléique inférieur à 5 est admis. (145)

Le besoin physiologique minimal de l'acide α -linoléique est défini à 0.8% soit 1.8 g/j pour un AET de 2000 Kcal/j, il s'agit du précurseur des oméga-3. Il est facilement catabolisable et très faiblement converti en DHA. L'ANC est fixé à 1% de l'AET. (145)

Compte tenu de la faible conversion de l'acide α -linoléique en DHA, l'ANSES a fixé un besoin physiologique minimal à 250 mg/j pour un adulte. Afin de diminuer le risque de maladies, les études bibliographiques préconisent d'avoir un ANC de 500 mg/j d'EPA + DHA. Concernant l'EPA, on considère que la conversion de l'acide α -linoléique en EPA est significative dès que les apports en acide α -linoléique sont conformes à l'ANC de celui-ci. (146)

3.2 Conseils diététiques afin de rééquilibrer le rapport oméga-6 / oméga-3

Chez l'Homme, l'important est de garder un équilibre au niveau de l'assiette. Il n'y a pas de bons ou mauvais acides gras. Tout se joue dans l'équilibre des quantités administrées quotidiennement.

Dans les pays occidentaux, les régimes alimentaires actuels sont déficients en oméga-3 et contiennent des oméga-6 en grande quantité. (147)

L'excès d'oméga-6 empêche le métabolisme optimal des précurseurs des oméga-3 car ils utilisent les mêmes enzymes ($\Delta 6$ et $\Delta 5$ -désaturases), les mêmes vitamines (B3, B6, C et E) et minéraux (zinc, magnésium...). De ce fait, un excès d'oméga-6 favorise la synthèse de l'acide arachidonique au détriment de l'EPA et du DHA. (81)

Afin de changer ce rapport, il convient de consommer moins d'oméga-6 et d'intégrer plus d'oméga-3 dans son alimentation.

Un rapport élevé oméga-6 / oméga-3 n'est pas sans conséquences, il est à l'origine d'une inflammation de bas grade entraînant de nombreuses maladies (maladies cardiovasculaires, neuropsychiques, inflammatoires, auto-immunes ou encore de cancers). A l'inverse, un rapport faible d'acides gras oméga-6 / oméga-3 est nécessaire pour la prévention et la gestion des maladies chroniques. (148)

3.2.1 Augmenter ses apports en ALA et en oméga-3 via l'alimentation

Il est important de savoir que des aliments sont susceptibles de porter sur leur emballage une **allégation nutritionnelle** en fonction de leur teneur en acides gras oméga-3 :

- L'allégation nutritionnelle « **Source d'acides gras oméga-3** » est requise pour un produit dont l'apport en acides gras oméga-3 correspond à 15% de l'ANC pour 100 g, 100 ml ou 100 kcal de produit
- L'allégation nutritionnelle « **Riche en acides gras oméga-3** » est requise pour un produit dont l'apport en acides gras oméga-3 correspond à 30% de l'ANC pour 100 g, 100 ml ou 100 Kcal de produit. (149)

Les sources d'oméga-3 dans l'alimentation sont multiples. Nous allons distinguer les grandes familles alimentaires riches en ALA, EPA et DHA.

3.2.1.1 Aliments d'origine végétale

3.2.1.1.1 Les huiles végétales

Les huiles végétales sont riches en AGPI à 18 atomes de carbone (acide oléique, acide linoléique et acide α -linoléique). On peut les différencier par leur teneur en acide linoléique (précurseur des oméga-6) et en acide α -linoléique (précurseur des oméga-3) et ainsi calculer leur rapport oméga-6 / oméga-3. Le tableau suivant nous permettra de connaître les huiles à privilégier et celles à éviter.

	AL (g/100g)	ALA (g/100g)	AL/ALA
Huile de lin	13.5	53.3	0.253
Huile de colza	19.4	7.54	2.573
Huile de noix	56.1	11.9	4.714
Huile de soja	52	6.89	7.55
Huile de germe de blé	46.9	5.91	7.94
Huile d'olive	6.52	0.65	10.03
Huile de noisette	11.7	0.36	32.50
Huile de palme	9.1	0.2	45.50
Huile de maïs	54.1	1.04	52.02
Huile d'arachide	14.7	0.18	81.67
Huile de coton	17	0.2	85.00
Huile d'avocat	50.3	0.55	91.45
Huile de sésame	39.6	0.38	104.21
Huile de pépins de raisin	63.7	0.32	199.06
Huile d'argan	43.8	0.13	336.92
Huile de carthame	44.5	0.096	463.54
Huile de tournesol	26.7	0.033	890.00

Tableau 4 : Teneur en oméga-3 et oméga-6 des huiles végétales

d'après la table CIQUAL (150)

Les huiles contenant le plus d'acide linoléique sont les huiles de tournesol, maïs et d'arachide. A l'inverse, les huiles contenant le plus d'acide α -linoléique sont les huiles de lin, noix et colza.

L'huile de lin est l'huile contenant le plus d'acide α -linoléique. Néanmoins, en 2009, l'AFSSA a rendu un avis précisant les conditions d'utilisation et de conservation de l'huile de lin raffinée. Elle est autorisée en mélange dans les huiles alimentaires et les matières grasses tartinables et l'huile de lin vierge est autorisée seule ou en mélange dans les huiles alimentaires. Il y avait autrefois, une limite maximale de consommation d'acide α -linoléique de 2 g/j et une restriction à 15% d'acide α -linoléique dans la fraction lipidique des mélanges d'huile à base d'huile de lin vierge ou raffinée en raison du risque de cancer de la prostate. C'est aujourd'hui démenti : de nombreuses études scientifiques réalisées ne mettent pas en évidence une corrélation positive entre le risque de cancer de la prostate et la concentration sanguine en acide α -linoléique. (151) (152)

Ce qu'il faut savoir sur l'huile de lin :

- Ne convient pas aux enfants de moins de 3 ans par manque d'études d'innocuité
- A utiliser exclusivement à froid car instable à chaud
- A conserver à l'abri de la chaleur avant ouverture
- A conserver dans son contenant initial en matériau opaque
- Après ouverture, elle doit être conservée au réfrigérateur maximum 3 mois car pauvre en tocophérols (antioxydants naturels) (151)

L'huile de noix tout comme l'huile de lin se conserve très difficilement. Il convient de la conserver au réfrigérateur dans un flacon opaque et pour une durée de quelques mois après ouverture. Elle apporte 11.6g/100g d'acide α -linoléique mais son ratio oméga-6/oméga-3 est faible, du fait de son apport important d'acide linoléique. Elle est néanmoins appréciable grâce à son goût qui peut apporter un plus à un assaisonnement. Elle est à utiliser crue. (153)

Une huile n'est pas présente dans la table Ciqual malgré sa forte teneur en acides gras oméga-3. Il s'agit de **l'huile de cameline**. En plus de son goût subtil de sésame, noisette et amande, elle est composée d'une teneur comprise entre 33 et 40 % d'acide α -linoléique, environ 20% de l'huile total en d'acide linoléique et est intéressante par ses teneurs élevées en acide gras oméga-9 (acide gadoléique et oléique) ainsi qu'en antioxydants. Comme l'huile de lin et de noix, elle est facilement oxydable, on veillera à ce qu'elle soit conditionnée en petits flacons et conservée au

réfrigérateur après ouverture. Elle ne doit pas être chauffée et sera à utiliser pour l'assaisonnement des plats. (154) (155)

Malgré son faible apport en acide α -linoléique, **l'huile de colza** possède un rapport oméga-6 / oméga-3 faible de 2.573. Elle est facilement oxydable, il est préférable de la consommer à froid même si on peut la chauffer sans dépasser 160°C. (156) L'huile de colza est à préférer dans les préparations ou dans l'assaisonnement à l'huile de tournesol car cette dernière possède un ratio oméga-6/oméga-3 extrêmement mauvais pour la santé de 725.33.

Conseils généraux sur les huiles :

- Utiliser au quotidien les huiles végétales type colza, noix, olive à raison de 2 cuillères à soupe par jour
- Pour les cuissons de vos aliments, privilégier l'huile d'olive à la margarine
- Les huiles conseillées pour l'assaisonnement sont les suivantes : lin, noix, caméline, colza et olive
- Lors de l'achat des huiles, privilégier les huiles biologiques, vierges et première pression à froid, conditionnées dans des flacons teintés ou opaques

3.2.1.1.2 Les graines et fruits à coque

Les deux graines qui apportent la plus grande quantité d'acide α -linoléique sont **les graines de lin et de chia**. Celles-ci peuvent être saupoudrées sur des salades, dans des plats ou mélangées à un yaourt.

Il est à préciser que les graines de lin doivent être laissées à tremper ou être fraîchement moulues avant consommation afin que les oméga-3 soient accessibles (mangées sans cette étape préalable, elles ne font que traverser le tube digestif).

Les fruits à coque sont aussi une source d'ALA avec notamment les noix qui apportent 21 g d'ALA pour 100 g. En 2017, l'ANSES a ajouté un repère nutritionnel pour les adultes. A savoir, consommer une poignée de fruits à coque sans sel ajouté par jour. Cela peut être des amandes, des noix de cajou, des pistaches, en sachant que les noix apporteront la plus grande quantité d'ALA. (157)

	Teneur moyenne en ALA (g/100g)
Graines de lin brun	21
Graines de chia séchées	17.8
Graines de lin	16.7
Noix séchée	7.5
Lécithine de soja	4.01
Noix fraîche	3.77
Farine de soja	1.51
Graine de soja entière	1.29
Noix de pécan	1.01
Germe de blé	0.64

*Tableau 5 : Teneur moyenne en ALA (g/100g) de différentes graines
d'après la table CIQUAL (150)*

3.2.1.1.3 Les légumes

Les légumes à feuilles vertes contiennent des doses faibles en acide α -linoléique mais ne sont pas à négliger (tels que dans le brocoli, le cresson, la mâche, le chou, l'épinard ou la laitue). (158)

3.2.1.2 Aliments d'origine animale

3.2.1.2.1 Les poissons

Les poissons sont une source importante d'EPA et de DHA. La présence d'acides gras oméga-3 dans les poissons s'explique par un possible apport endogène via une synthèse de novo (notamment pour certains invertébrés marins tels que l'huître *Crassostrea gigas*) et un apport exogène via les microalgues consommées par ces poissons. (159)

	Teneur moyenne en EPA (g/100g)	Teneur moyenne en DHA (g/100g)	EPA+DHA (g/100g)
Foie de morue	6,41	4,76	11,17
Sardine	1,09	1,58	2,67
Maquereau	0,91	1,56	2,47
Sprat	0,75	1,39	2,14
Lompe	1,1	0,94	2,04
Hareng	0,65	1,1	1,75
Rouget-barbet	0,99	0,63	1,62
Saumon élevage	0,62	0,88	1,5
Saumon sauvage	0,32	1,12	1,44
Thon	0,34	1,08	1,42
Saumon fumé	0,63	0,79	1,42
Anchois	0,48	0,93	1,41
Anchois commun	0,48	0,93	1,41
Loup tacheté	0,82	0,47	1,29
Anguille	0,49	0,68	1,17
Flétan	0,8	0,23	1,03
Mulet	0,7	0,18	0,88
Dorade grise	0,47	0,39	0,86

Tableau 6 : Teneur moyenne en EPA et DHA (g/100g) de différents poissons d'après la table CIQUAL(150)

Les teneurs en EPA et DHA peuvent varier en fonction de l'espèce du poisson, le cycle de reproduction, de la zone de pêche, du mode d'élevage, selon la saison et leur alimentation.

En effet, un poisson en banc sera plus riche en EPA et DHA mais sera susceptible d'être contaminé par des métaux lourds. Les poissons d'élevage auront quant à eux des taux plus faibles en EPA et DHA mais des teneurs moindres en métaux lourds.

De plus, plus le poisson est petit, moins il risque d'être contaminé par des substances toxiques car il se retrouve en bas de la chaîne alimentaire. A l'inverse, le thon ou le saumon sont les poissons les plus contaminés en méthylmercure, celui-ci étant neurotoxique chez l'homme. (160)

Il est recommandé de manger du poisson au moins deux fois par semaine (de saison de préférence) dont au moins un poisson gras comme la sardine, le maquereau, le hareng ou le saumon. (161)

3.2.1.2.2 Les huiles de poissons

De ces poissons sont extraites des huiles de poissons riches en acides gras poly-insaturés à 20 et 22 atomes de carbone. (162) On les retrouve notamment dans les compléments alimentaires vendus pour leurs bienfaits sur la santé.

	Teneur moyenne en EPA (g/100g)	Teneur moyenne en DHA (g/100g)
Huile de saumon	13	18.2
Huile de sardine	10.1	10.7
Huile de foie de morue	8.39	11.4
Huile de hareng	6.27	4.21

Tableau 7 : Teneur moyenne en EPA et DHA (g/100g) de différentes huiles de poissons, d'après la table CIQUAL(150)

3.2.1.2.3 Les microalgues

Les océans regorgent de microalgues étant une source d'EPA et de DHA, je vous présente trois microalgues : La schizochytrium sp. riche en DHA et deux microalgues oléagineuses *Phaeodactylum tricornutum* et *Nannochloropsis* sp. riches en EPA.

La schizochytrium sp. est un protiste hétérotrophe marin présentant une concentration élevée en lipides (36 à 84 % de la biomasse) dont la concentration en DHA dépasse 62 % des lipides totaux. Produite de manière industrielle, elle permet d'être une source d'apport importante en DHA végétal dépourvue de toute pollution. Elle est disponible sous forme de complément alimentaire. (163)

Concernant *Phaeodactylum tricornutum* et *Nannochloropsis* sp, leur taux EPA + DHA est supérieur au lieu jaune d'Alsaka, à la carpe, à la morue et au pangasius. Elles contiennent respectivement 31.1 et 42 g d'EPA par kg de teneur en matière sèche,

cela dépasse toutes les espèces de poissons analysées dans l'étude (hareng, thon, saumon, maquereau...) tandis que leur taux de DHA est plutôt faible. (164)

Elles ont l'avantage par rapport aux huiles de poissons de ne pas être source de cholestérol, ni d'odeur désagréable. De plus, étant donné l'épuisement des stocks de poissons et du risque de présence de métaux lourds dans ces derniers, la production et consommation de microalgues peuvent être une alternative afin de réduire la pression environnementale sur les écosystèmes marins.

3.2.1.2.4 Les œufs

Les œufs sont composés majoritairement de protéines, lipides, minéraux et vitamines. La composition reste relativement stable à part pour les acides gras et notamment les acides gras essentiels dont la concentration peut changer en fonction de l'alimentation des poules. La composition en acides gras des œufs est fonction de l'alimentation et des conditions d'élevage des poules.

Des poules élevées en plein air et nourries avec une alimentation composée de graines de colza et de lin produiront des œufs avec des teneurs en acide α -linoléique plus élevées.

De plus, un apport en huile de poissons ou via de la poudre d'algues enrichie en DHA dans l'alimentation des poules permettent l'augmentation des teneurs en DHA des œufs. (165) (144)

3.2.2 Diminuer ses apports en acide linoléique et en oméga-6

Il est important de consommer des oméga-3 mais il faut réduire l'apport en oméga-6. Pour cela, il nous faut changer quelques habitudes alimentaires.

Commençons par les huiles végétales. Précédemment, nous avons constaté que celles-ci contiennent de l'acide α -linoléique et de l'acide linoléique. Mais ce qu'il faut prendre en considération c'est le rapport entre ces deux acides afin de déterminer si l'une est à privilégier par rapport à une autre. Les huiles dont on doit limiter la

consommation sont l'huile de tournesol, de carthame, de pépins de raisin, de sésame, d'avocat, d'arachide, de maïs et de palme. (150)

Concernant les matières grasses, l'utilisation de beurre et de margarine est à limiter au maximum. Pour la cuisson, privilégier l'huile d'olive. Le beurre en tartinade n'est pas à bannir, il est même recommandé de consommer 15 grammes de beurre de temps en temps. (157)

Pour les viandes, il est recommandé de manger une portion de viande 3 à 4 fois par semaine. Les viandes blanches sont à privilégier par rapport aux viandes rouges. Lors du choix de la viande, il convient de prendre les morceaux peu gras, comme le filet ou le rumsteck pour le bœuf et le filet mignon pour le porc.

Pour finir, il convient de limiter au maximum les acides gras saturés en limitant la prise d'huiles hydrogénées. D'origine industrielle, elles ont pour but de rendre l'aliment plus stable dans le temps. Elles sont présentes dans les plats préparés industriellement comme les plats surgelés, les gâteaux industriels, les sodas, les confiseries... (157)

3.2.3 Le régime méditerranéen ou crétois

Le régime dit « méditerranéen » est considéré comme un régime alimentaire sain basé sur les habitudes alimentaires des populations vivant sur l'île grecque et du sud de l'Italie. Il a été inscrit sur la liste du patrimoine culturel immatériel de l'humanité par l'Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture (UNESCO) comme un « ensemble de savoir-faire, connaissances, pratiques, et traditions ». (166)

Ce régime alimentaire est représenté ci-dessous par une pyramide alimentaire dont la base est la pratique d'une activité physique régulière et la consommation d'aliments frais, de saisons, locaux et sans traitement.

A chaque repas, l'assiette doit contenir une grande proportion de produits végétaux (fruits, légumes, oléagineux, herbes, légumineuses) et des produits céréaliers de

préférence complets. L'huile d'olive extra vierge est la principale source de matière grasse.

Tous les jours, nous devons consommer une poignée de fruits secs, fruits à coque, graines ou olives. De plus, les herbes aromatiques, l'ail et les oignons doivent être ajoutés lors de la préparation des plats. Les produits laitiers, principalement le fromage (de préférence peu gras) et les yaourts (souvent de brebis) sont à consommer tous les jours.

Les viandes maigres (poulet ou volaille de basse-cour) et produits de la mer (poissons, fruits de mer) sont à consommer au moins deux fois par semaine. Les œufs sont à consommer jusqu'à 4 fois par semaine.

Pour finir, la viande rouge et les sucreries sont à consommer une à deux fois par semaine.

Le vin rouge est à consommer avec modération. L'eau et les infusions quant à elles sont à consommer à volonté.

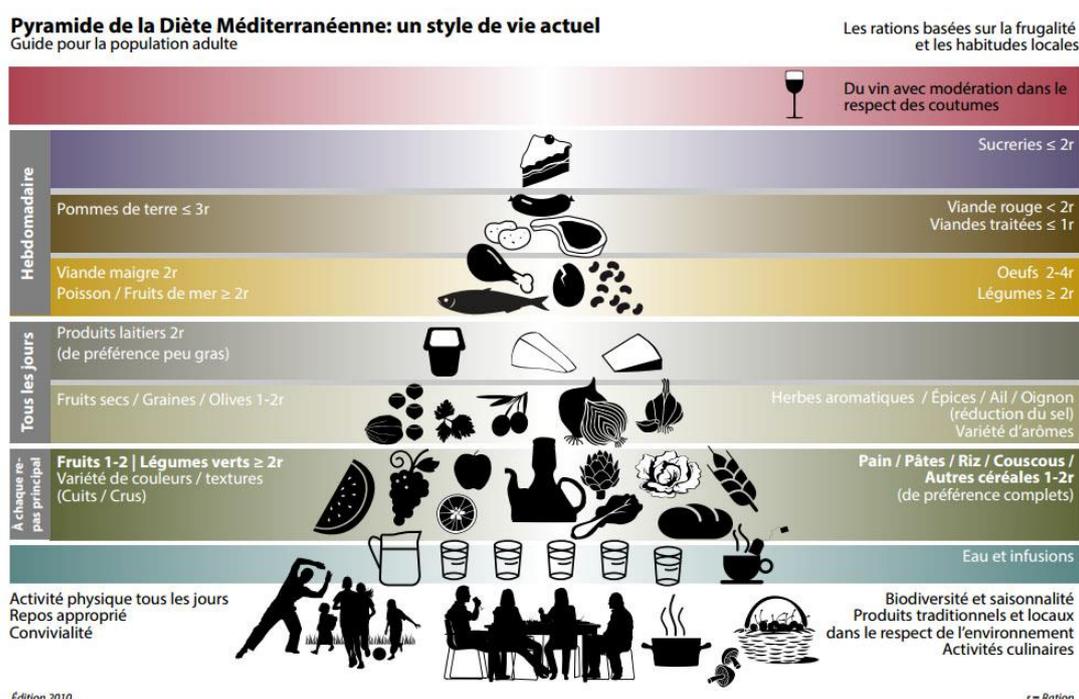


Figure 12 : Pyramide du régime méditerranéen (167)

Sur le plan nutritionnel, l'apport en graisses saturées et en protéines animales est faible. A l'inverse, ce régime est riche en fibres, en antioxydants, en graisses mono-insaturées et en oméga-3. En effet, les oméga-3 d'origine végétale et animale sont présents en grande quantité, au contrario des oméga-6. De ce fait, le rapport oméga-6 / oméga-3 est de 5 pour 1 : rapport recommandé par les autorités sanitaires. (168)

3.2.4 Association Bleu-Blanc-Cœur

La réflexion autour du besoin d'optimiser les apports en oméga-3 dans notre assiette, implique aujourd'hui d'intervenir à l'origine de la chaîne alimentaire avec l'alimentation et le bien-être des animaux.

L'association Bleu-Blanc-Cœur s'attache à améliorer la qualité nutritionnelle et environnementale de notre alimentation. Pour cela, elle s'est inscrite dans une démarche d'accompagnement des éleveurs pour les aider à mettre sur le marché des produits naturellement riches en oméga-3. Les agriculteurs qui y adhèrent, s'engagent à respecter une chartre de qualité concernant l'alimentation de leur bétail en utilisant des légumineuses riches en oméga-3 (lin, luzerne, féverole, pois, lupin...) ainsi que des modes de production favorables à la biodiversité et à l'environnement. (169)

Ces produits sont présents chez l'éleveur, l'épicerie du coin ou en grande surface sous le label « Bleu-Blanc-Cœur ».

Plusieurs études ont montré que les produits animaux du mode de production Bleu-Blanc-Cœur garantissent des apports nutritionnels mesurés et répondent à des objectifs de santé publique (selon les « Apports Nutritionnels Conseillés » pour la population française – ANSES). Cette agriculture permet notamment de contribuer au rééquilibrage des apports en acides gras avec diminution des acides gras saturés et augmentation des oméga-3. (170)

En effet, en apportant dans l'alimentation des animaux des graines de lin et de colza, les taux d'acide ALA sont multipliés par 2 dans le bœuf, 4 dans les œufs, 6 dans le porc et par 10 dans le poulet.

Ces produits sont généralement plus onéreux pour le consommateur mais le gain de valeur nutritionnelle en termes de teneur en acides gras oméga-3 est considérable. (171)

Toutefois, en plus des conseils nutritionnels ayant pour but d'apporter des oméga-3 par l'alimentation, le pharmacien d'officine peut également recourir à la micronutrition par le biais des compléments alimentaires.

3.3 Les compléments alimentaires

La micronutrition est une approche dont l'objectif est d'apporter certains micronutriments non fabriqués ou fabriqués en faible quantité par notre organisme, alors qu'ils sont essentiels pour une vie en bonne santé. Ces micronutriments comprennent les vitamines (A,B,C,D,E...), les acides aminés, les probiotiques, les oligoéléments (fer, magnésium), les polyphénols (isoflavones, tanins, anthocyanes) et les acides gras essentiels (oméga-6 et oméga-3). (172)

Pour rappel, nous entendons par complément alimentaire, « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés... » (172).

3.3.1 Choisir son complément alimentaire

Les compléments alimentaires à base d'oméga-3 apportent des AGPI comprenant majoritairement de l'EPA, du DHA et/ou de l'ALA, ils sont parmi les suppléments les plus largement consommés pour leurs nombreux intérêts pour la santé. (137)

Ceux à base d'huile végétale comme l'huile de périlla ou l'huile de lin sont une source en ALA et ceux à base d'huile de poissons, ou plus minoritairement de microalgues, apportent directement de l'EPA et du DHA.

Or, comme vu précédemment, l'acide α -linoléique, non synthétisé par l'organisme, est transformé dans celui-ci en acides gras polyinsaturés par les enzymes élongases et désaturases. Pour que cette synthèse soit efficace, des co-facteurs enzymatiques (zinc, magnésium, vitamines B6, B8 et C...) doivent être présents et fonctionnels. Or, leur subcarence ou l'inhibition de leur action enzymatique (stress, alcool, acides gras trans...) sont fréquentes, conduisant à des déficits en EPA et DHA. (81) D'où l'intérêt d'apporter directement l'EPA et le DHA via de l'huile de poissons gras naturellement riche en oméga-3.

C'est pour cela que la majorité des compléments alimentaires à base d'oméga-3 sont fabriqués majoritairement à partir d'huile de poissons, conditionnés sous forme de capsules molles ou gélules à prendre par voie orale.

Il faut rester vigilant car il existe de nombreux compléments alimentaires disponibles sur le marché dont la qualité, la pureté et l'efficacité sont très différentes.

Concernant les compléments alimentaires à base d'huiles végétales, il convient d'être attentif aux conditions de culture des éléments végétaux sources, ainsi qu'à la qualité d'extraction de l'huile avec notamment une extraction de première pression à froid.

Concernant les huiles de poissons, il est important d'utiliser des huiles de qualité, soigneusement purifiées afin de ne pas avoir de contaminants environnementaux tels que les métaux lourds, les polychlorobiphényles (PCB) et les dioxines. Afin d'attester de la haute pureté des huiles de poissons sélectionnées, le label « **Polluants non merci** » affirme que les huiles de poissons contiennent des niveaux de contaminants à la limite du détectable. (173)

Le problème majeur des huiles de poissons est qu'elles peuvent s'oxyder. En effet, les études prouvent une augmentation des lipides peroxydés dans les compléments alimentaires et leur consommation régulière peut s'avérer dangereuse pour la santé (augmentation des lipides peroxydés dans les chylomicrons). Des moyens comme la micro-encapsulation, les microcapsules séchées ou la gélification ionique permettent de limiter cette oxydation. (174) (175) Certains laboratoires rajoutent des conservateurs et antioxydants afin de les conserver en bon état. Le label « **Quality Silver** » garantit une qualité préservée au fil du temps des huiles de poissons 2 à 7 fois plus importante que les huiles « standards », c'est-à-dire des huiles contenant un mix naturel d'antioxydants. (176) De ce fait, une fois le complément alimentaire ouvert, il est à conserver au frais et à l'abri de la chaleur.

Enfin, la provenance éco-responsable des oméga-3 est importante. Le laboratoire doit veiller à ce que **la pêche soit durable et supervisée** à l'échelle mondiale. Le label « **Friends of the sea** » assure une pêche écoresponsable, respectant les réserves mondiales de poissons sans impact sur les fonds marins. (177)

La mention « **Epax ®** » est un gage de qualité, de pureté et d'innovation dans le domaine des oméga-3. Elle pratique la pêche hauturière en eaux froides, utilise des usines ultra modernes de concentration enzymatique et de distillation douce, sous atmosphère protectrice et à température contrôlée des huiles. De plus, toutes les huiles EPAX répondent au label « Friend of the sea ». (178)

3.3.2 Conseils associés à la délivrance d'un complément alimentaire à base d'AGPI

La **forme moléculaire des acides gras oméga-3** (triglycéride, phospholipide ou ester éthylique) joue un rôle important sur l'absorption et l'effet biologique. A l'origine, dans les poissons et les huiles de poissons, les acides gras se trouvent sous forme d'acides gras libres ou de triglycérides, mais après transformation industrielle, on les retrouve sous la forme ester éthylique. Or, cette dernière est deux fois moins absorbable que la forme triglycéride. (179)

Afin d'absorber le maximum d'acides gras sous forme de triglycéride, les graisses n'étant pas miscibles avec l'eau, il est recommandé de prendre ces compléments alimentaires **au milieu d'un repas**.

Il est important de **ne pas dépasser la dose journalière conseillée**. En sachant que les doses d'AGPI sont considérées comme sûres jusqu'à 3 grammes selon la Food and Drug Administration (FDA) et jusqu'à 5 grammes selon l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA). (180)

L'inconvénient à la prise de ces compléments alimentaires peut être **l'odeur** des capsules ou encore la possibilité de **reflux** d'odeur de poissons. La prise de ces compléments alimentaires peut entraîner une **éruption cutanée et/ou allergique, des selles molles et des nausées**. (181)

Il existe peu de contre-indication à la prise d'oméga-3 mis à part le risque **d'allergie** alimentaire (aux poissons, aux crustacés ou aux noix).

Les oméga-3 ont une action sur la fluidité du sang. Nous demanderons aux patientes sous traitement anticoagulant de demander l'avis à leur médecin traitant au préalable. (180)

3.3.3 Présentation de compléments alimentaires

Nous allons maintenant envisager plusieurs compléments alimentaires à base d'oméga-3 en commençant par le complément VEGAN 3 Périlla étant de l'huile végétale de Périlla, source d'ALA. Puis, je vous présenterai deux autres compléments alimentaires à base d'huile de poissons, source d'EPA et de DHA. Ces trois compléments alimentaires sont disponibles au sein de la pharmacie dans laquelle j'exerce afin de discuter de l'intérêt de les conseiller chez une femme souffrant de troubles dépressifs lors de la périménopause.

3.3.3.1 Huile végétale de périlla (laboratoire Salvia)

Dans ce complément alimentaire, la source en oméga-3 est l'huile végétale de périlla, huile vierge extraite des graines noires de *périlla frutescens* de première pression à froid. L'huile de périlla est composée à 60% d'ALA, à 15% d'oméga-6 et entre 10 et 18% d'oméga-9. Son rapport oméga-6/oméga-3 est de 0.22, il est inférieur à l'huile de lin. L'huile des graines de périlla a des propriétés antioxydantes, anti-obésités, neuroprotectrices, cardioprotectrices et anti-inflammatoires. (182)

Ingrédients : Huile vierge de *périlla frutescens* bio, enveloppe de gélatine végétale (Hydroxypropyl Methylcellulose), antioxydant : extrait riche en tocophérols.

	Pour 8 gélules
Huile végétale de périlla bio	3 998 mg
- Dont oméga-3 ALA (Acide α -linoléinique)	2 500 mg

Tableau 8 : Composition du complément alimentaire VEGAN 3 Périlla commercialisé par le laboratoire Salvia (183)

Comme nous l'avons vu au début de la partie 3, le besoin physiologique minimal de l'acide α -linoléinique est de 1.8 g/j et l'apport journalier recommandé s'élève à 2 g/j.

Le pharmacien d'officine peut conseiller la prise de ce complément alimentaire afin d'assurer les apports journaliers.

Programme d'entretien : 3 gélules par jour à prendre avant les repas (1 boîtes = 1 mois) → Soit 0.9375 g d'acide α -linoléique par jour

Programme d'attaque : 8 gélules par jours à prendre avant les repas (1 boîte = 11 jours) (183)

Au vue du contexte actuel de surpêche, à l'affaiblissement des réserves marines, à la pollution des eaux et à la contamination en métaux lourds des poissons, les sources végétales sont une alternative afin d'augmenter nos apports en acides gras. Il est également une option pour les personnes allergiques aux poissons, crustacés ou les personnes suivant un régime végétan.

Après contact avec le laboratoire, j'ai pu obtenir les informations suivantes :

Les graines noires de *périlla frutescens* sont cultivées en Asie, leur culture est impossible en Europe. La maturation des graines serait trop longue en Europe. Néanmoins, on la cultive en Europe pour ses feuilles afin d'en extraire de l'huile essentielle.

Néanmoins, nous avons vu précédemment que le métabolisme de l'acide α -linoléique en EPA et DHA est faible chez l'Homme et est fonction de certaines vitamines (B3, B6, C et E) et minéraux (zinc, magnésium...). Le laboratoire a fait le choix de ne pas les intégrer aux compléments alimentaires car il juge qu'ils sont apportés par une alimentation saine et équilibrée. De plus, le laboratoire n'a pas réalisé l'étude de biodisponibilité et n'a pas vérifié si après la prise du complément alimentaire, on obtient une augmentation des concentrations érythrocytaires d'acide gras.

Afin de limiter l'oxydation de l'huile, le laboratoire Salvia a ajouté des tocophérols, sachant que l'huile végétale est peu oxydable contrairement à l'huile de lin.



Figure 13 : Illustration du complément alimentaire VEGAN Oméga-3 commercialisé par le laboratoire Salvia (183)

Au regard des éléments précédemment évoqués, nous constatons que ce complément alimentaire ne répond pas, de manière satisfaisante, aux recommandations actuelles dans le traitement des symptômes dépressifs. En effet, l'apport journalier potentiel en EPA au travers de la métabolisation de l'acide α -linoléique en EPA est trop faible.

Pour rappel, les recommandations fixent un apport en EPA allant de 720 mg/j à 1000 mg/j. Il est donc préférable de s'orienter vers un complément alimentaire apportant directement de l'EPA.

3.3.3.2 Omégabiane EPA (laboratoire Pileje)

Le laboratoire Pileje est un laboratoire français créé il y a plus de 30 ans dont le fondateur est le Docteur Leclerc Christian. Ce laboratoire apporte des solutions de micronutrition, phytonutrition et à base de souches microbiotiques afin de corriger les déséquilibres de l'organisme responsables de nombreux troubles fonctionnels. (184)

Le laboratoire commercialise plusieurs compléments alimentaires à base d'oméga-3 dont la quantité diffère entre la teneur en EPA et en DHA avec sur chacune des boîtes une allégation de santé différente :

- Omégabiane EPA : L'acide eicosahexaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA) contribuent à une fonction cardiaque normale
- Omégabiane DHA : L'acide docosahexaénoïque (DHA) contribue au fonctionnement normal du cerveau

Malgré l'allégation de santé cardiaque du complément omégabiane EPA, nous allons délivrer celui-ci à la patiente afin de lui fournir le complément avec le plus d'acide eicosaénoïque (EPA).

	Par capsule	Pour 3 capsules
Huile de poissons	621 mg	1 863 mg
- Dont acides gras polyinsaturés	329 mg	987 mg
- Acide eicosapentaénoïque (EPA)	180 mg	540 mg
- Acide docosahexaénoïque (DHA)	118 mg	354 mg

Tableau 9 : Composition du complément alimentaire Omégabiane EPA commercialisé par le laboratoire Pileje (185)

Ingrédients :

Huile de poissons concentrée, capsule (gélatine de poisson, gélifiant : glycérol), anti oxydant : extrait de romarin (feuille).

La source d'oméga-3 est de l'huile extraite uniquement de poissons sauvages pélagiques de type anchois, maquereaux ou sardines. Ils sont pêchés au large des côtes chiliennes (Pacifiques du Sud). L'huile est obtenue à partir de la chair de ces poissons. Les filières d'approvisionnement des huiles répondent au label « Friend of the sea » qui répond à des techniques et des zones de pêche gérées durablement.

L'huile de poissons subit une étape de purification effectuée par le laboratoire selon un procédé confidentiel et breveté répondant au logo « Polluants non merci » qui atteste d'une haute pureté des huiles de poissons sélectionnées contenant des niveaux de contaminants à la limite du détectable.

Le laboratoire limite l'oxydation des huiles grâce à deux antioxydants présents dans la capsule : extrait de romarin et vitamine E. Ce complément alimentaire répond au label « Quality Silver » qui garantit aux huiles de poisson une qualité préservée au fil du temps.

Conseils d'utilisation : 1 à 3 capsules par jour

Le pharmacien d'officine conseillera à la patiente la prise de 3 capsules par jour au cours du repas afin d'apporter 540 mg d'EPA, en plus d'une alimentation riche en oméga-3.

Durée du traitement : 26 à 80 jours. (185)



Figure 14 : Illustration du complément alimentaire Omégabiane EPA commercialisé par le laboratoire Pileje (185)

3.3.3.3 ERGY 3 (laboratoire Nutergia)

Le laboratoire français Nutergia a été créé en 1989 par Claude Lagarde, pharmacien biologiste. Le but de leurs produits est d'optimiser le fonctionnement cellulaire par l'apport, entre autres, de micronutriments. L'entreprise est engagée pour notre santé et pour l'environnement.

Dans leur gamme de produits, le produit Ergy 3 est un complément alimentaire à base d'huile de poissons sauvages EPAX de qualité certifiée, obtenue sans estérification et notamment source d'EPA et de DHA.

Valeurs moyennes	Pour 3 capsules	AR*
Huile de poissons sauvages	1 500 mg	
- Dont acides gras insaturés (oméga-3)	480 mg	
- Acide éicosapentaénoïque (EPA)	225 mg	
- Acide docosahexaénoïque (DHA)	150 mg	
Vitamine E	30 mg	250 %

*Tableau 10 : Composition du complément alimentaire ERGY 3 commercialisé par le laboratoire Nutergia *Apport de référence (186)*

Ingrédients : Huiles de poissons sauvages EPAX ® (origine de Norvège), vitamine E (succinate acide de D-alpha tocophéryle).

Dans la capsule : Gélatine de poisson, humectant : glycérol.

Après contact avec le laboratoire, j'ai pu obtenir les informations suivantes :

Le label EPAX signifie qu'il y a un contrôle sur les méthodes de pêche (type de poissons, lieux de pêche, types de bateaux...), afin de respecter l'environnement et limiter la surpêche. Les poissons sauvages (sardines, anchois, maquereaux) utilisés pour obtenir l'huile certifiée EPAX sont pêchés dans l'Océan Pacifique au large des côtes du Pérou et du Chili ainsi qu'en mer méditerranée. Les huiles EPAX sont également certifiées Friends of the sea, label certifiant une pêche durable.

L'huile de poisson EPAX est obtenue par un processus d'extraction à froid, aucune étape de chauffage n'est réalisée afin de ne pas dénaturer l'huile et garder ses propriétés naturelles.

Aucune étape d'estérification n'est acceptée par Nutergia. Il s'agit du seul laboratoire, à ce jour, à utiliser une huile native EPAX (crude-oil) respectant le totum lipidique du poisson. Le ratio entre le DHA et l'EPA est naturellement préservé, ce qui garantit la qualité de l'huile et sa naturalité.

Le label EPAX garantit une qualité des huiles de poissons supérieure à la normale. Les critères de sélection pour une huile EPAX vont au-delà des normes en vigueur, ce qui en fait une huile unique sur le marché :

		EU LEGISLATION	GOED Vol. Monograph	Epax®	
As, Arsenic	mg/kg	NA	0.1	0.05	
Cd, Cadmium	mg/kg	NA	0.1	0.002	
Hg, Mercury	mg/kg	0.5	0.1	0.005*	100 fois moins
Pb, Lead	mg/kg	0.1	0.1	0.001	10 fois moins
DDD ¹	mg/kg			0.005	
DDE ²	mg/kg			0.005	
DDT ¹	mg/kg			0.005	
HCB	mg/kg			0.005	
PCBs all 209	mg/kg	0.200 ³	0.09	0.01	20 fois moins
Dioxins + Furans (PCDD + PCDF) (TE WHO)	pg/g	1.75	1.75	0.5	3,5 fois moins
Dioxin-like PCB's (TE WHO)	pg/g	NA	3	0.5	
Dioxins + Furans + Dioxin -like PCB's (TE WHO)	pg/g	6.0	3	1.0	6 fois moins
Benzo(a)pyrene	ng/g	2.0	NA	0.5	4 fois moins
Sum 4PAH	ng/g	10.0	NA	2.0	5 fois moins
Brominated flame retardants	mg/kg			0.002	
DEHP ⁴	mg/kg			10	

* Detection Limit
¹ sum: o,p' + p,p' ² p,p' ³ 6 PCB ⁴ TGN



Tableau 11 : Limites maximales définies par le label EPAX® concernant les polluants de l'environnements (187)

Concernant la stabilité de l'huile dans le temps, l'indice TOTOX est un indicateur permettant de connaître le niveau de fraîcheur d'une huile. Il s'élève à 3 pour les huiles de poissons EPAX chez Nutergia. Plus l'indice est haut, plus l'oxydation de l'huile est importante. Une huile oxydée perd de ses bienfaits et devient toxique et impropre à la consommation. En complément de ce label EPAX garantissant un taux d'oxydation très faible et une très bonne stabilité des huiles, le laboratoire apporte une protection supplémentaire à l'huile en ajoutant de la vitamine E (source d'antioxydants) et par le choix des capsules comme forme galénique, cela apporte une parfaite étanchéité, validée par des contrôles qualité.

Le laboratoire n'a pas réalisé d'études de biodisponibilité. Afin d'optimiser leur assimilation, il nous conseille de prendre les 2 à 3 capsules par jour au cours d'un repas de faible teneur en acides gras saturés. (186)



Figure 15 : Illustration du complément alimentaire ERGY 3 commercialisé par le laboratoire Nutergia (186)

Conclusion

Les femmes sont 2.5 fois plus à risque de dépression que les hommes au cours de leur vie et notamment lorsqu'elles entrent en transition ménopausique. Il s'agit d'une période de vulnérabilité où le corps subit des fluctuations hormonales importantes notamment une chute des concentrations en œstradiol ayant des répercussions sur la santé physique et psychique. Ainsi, le risque de développer des troubles dépressifs à cette période de vie, pouvant entraîner des conséquences négatives d'un point de vue familial, personnel ou professionnel, est plus important qu'en pré ou post-ménopause.

Afin de prendre en charge ces troubles dépressifs, des traitements leur sont proposés tels que les antidépresseurs et les traitements hormonaux substitutifs. Toutefois, ces derniers présentent un risque d'échec important et de nombreux effets indésirables, amenant les patientes à privilégier des solutions alternatives telles que les acides gras oméga-3.

En effet, les acides gras oméga-3, en particulier l'acide eicosapentaénoïque (EPA), ont démontré leur efficacité dans la réduction des troubles dépressifs par le biais de plusieurs mécanismes d'action potentiels : diminution de la neuro-inflammation, augmentation de la neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique, régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et augmentation de l'expression de BDNF. Ainsi, l'augmentation des taux d'AGPI au sein du système nerveux central peut palier aux effets de la chute d'œstradiol au cours de la péri-ménopause.

Néanmoins, les études réalisées avec une supplémentation en oméga-3 chez des femmes dépressives en péri-ménopause sont trop peu nombreuses. Compte tenu de l'innocuité et de la tolérabilité des oméga-3, leur efficacité psychotrope dans la dépression mérite des études approfondies notamment chez la femme en péri-ménopause.

Pour autant, le pharmacien d'officine, qui est un acteur de santé de proximité en contact direct avec ces femmes, peut fournir des conseils nutritionnels. Ces derniers ont pour but de prévenir ou réduire le risque de développer des troubles dépressifs. A ce titre, le pharmacien proposera un complément alimentaire source en EPA seul

ou en association avec les traitements prescrits par son médecin et veillera à la qualité et la quantité d'AGPI contenues dans les compléments alimentaires délivrés.

Par sa disponibilité, son écoute et ses conseils appropriés, le pharmacien d'officine s'avère être une aide pour les femmes en périménopause pour affronter leurs troubles dépressifs et ainsi améliorer leur qualité de vie.

En plus de son efficacité dans la réduction des troubles dépressifs, les oméga-3 peuvent chez la femme en périménopause apporter d'autres bénéfices pour sa santé. Tout d'abord, ils permettront de diminuer les bouffées de chaleur qui sont invalidantes chez de nombreuses femmes. (139)

Ensuite, la chute d'œstrogènes augmente le risque cardiovasculaire. Or, les oméga-3 diminuent ce risque grâce à leurs effets antithrombotiques et anti-artériosclérotiques. D'un point de vue métabolique, ils diminuent le taux de triglycérides, préviennent le diabète, l'obésité et le syndrome métabolique. (188) Au niveau oculaire, ils diminuent le risque de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (189) et aident à prévenir le syndrome des yeux secs. (190) Les oméga-3 apportent une aide dans la cognition en améliorant l'apprentissage et la mémoire. (191) Enfin, ils joueraient un rôle antitumoral. (192)

ANNEXE 1 : Meno-D : Score de la dépression en péri-ménopause

Veillez cocher une réponse de « 0 » à « 4 » pour chaque zone de 12 symptômes (A-L). La note minimale étant de 0 et la note maximale de 48 points.

A – Faible consommation d'énergie

Au cours des 2 dernières semaines, comment a été votre énergie ? Vous êtes-vous sentie plus fatiguée après l'activité que d'habitude ? Votre activité a-t-elle diminué parce que vous étiez fatiguée ? Vous êtes-vous sentie fatiguée la plupart du temps malgré la diminution de votre activité ? Vous sentiez-vous continuellement fatiguée de sorte que même les petites tâches comme se brosser les cheveux étaient contraignantes ?

Pas de changement, se sent active toute la journée	0
Plus fatiguée après l'activité qu'auparavant	1
Diminution de l'activité en raison de la fatigue	2
Se sent fatiguée la plupart du temps malgré le repos et la diminution de l'activité	3
Se sent continuellement épuisée, même les petites tâches telles que le brossage des cheveux sont contraignantes	4

B - Pensée paranoïaque

Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous sentie coupable ? Avez-vous eu peur que les autres pensent du mal de vous ? Avez-vous soupçonné que les autres pensent du mal de vous ? Avez-vous été convaincue que les autres ont une mauvaise opinion de vous ou essaient de vous remplacer ?

Pas de pensée paranoïaque	0
De plus en plus inquiète que les autres pensent du mal de vous	1
Suspecte que les gens au travail ou à la maison pensent du mal de vous	2
Convaincue que les autres ont une mauvaise opinion de vous et essaient de vous remplacer	3
Convaincue que les autres planifient activement de vous blesser de plusieurs façons	4

C – Irritabilité

Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous sentie plus irritable que d'habitude ? Avez-vous craqué sur quelqu'un ou avez-vous été expéditive avec quelqu'un sur de petits incidents ? Avez-vous ressenti une vraie rage et eu des explosions majeures à propos d'incidents mineurs ?

Pas d'irritabilité	0
Légère irritabilité	1
Augmentation de la réaction irritable aux incidents mineurs	2
Colère exprimée par des « claquements », des explosions verbales sur des incidents mineurs	3
Rage, explosions verbales majeures sur des incidents mineurs	4

D – Estime de soi

Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous sentie pire que d'habitude ? Vous êtes-vous vraiment sentie mal dans votre peau ? Vous vous êtes sentie inutile et avez fait des commentaires négatifs sur vous-même ? Croyez-vous que le monde se porterait mieux sans vous ? Vous êtes-vous blessée d'une manière ou d'une autre ? Suicide planifié ? Tentative de suicide ?

Bonne estime de soi ou pas de changement dans l'estime de soi	0
Légère diminution de l'estime de soi	1
Mauvaise estime de soi sans fondement réel	2
Très mauvaise estime de soi dans tous les domaines de la vie, avec des commentaires auto-dénigrants marqués	3
Aucune estime de soi au point de croire que le monde se porterait mieux sans vous (NB : cette cote doit ensuite mener à d'autres questions sur la planification du suicide, les actions et l'automutilation délibérée)	4

E - Isolement

Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous socialisée comme d'habitude ? Aviez-vous moins d'intérêt à vous sociabiliser ? Devenez-vous socialement retirée ? Vous êtes-vous sentie isolée, même avec d'autres personnes ?

Normalement socialisée	0
Diminution de la socialisation	1
Désintéressée par la sociabilisation	2
Retrait social et professionnel	3
Se sent isolée, « dans une bulle » même avec d'autres personnes	4

F – Anxiété

Au cours des 2 dernières semaines, vous êtes-vous sentie particulièrement anxieuse ou nerveuse en public ? Vous êtes-vous sentie très anxieuse lors de l'accomplissement de nouvelles tâches ? Vous êtes-vous sentie très anxieuse lorsque vous accomplissez des tâches qui vous sont routinières ou familières ? Avez-vous eu des attaques de panique et vous êtes-vous sentie extrêmement anxieuse lorsque vous faisiez des choses normales au quotidien ?

Pas de nouvelle anxiété	0
Anxiété accrue lors d'une performance en public	1
Très anxieuse lors de l'exécution de nouvelles tâches	2
Anxiété accrue lors de l'exécution de tâches routinières et familières	3
Attaque de panique, très anxieuse lors de l'exécution de tâches ordinaires et familières	4

G – Symptômes somatiques

Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous eu des plaintes somatiques ? Avez-vous ressenti une augmentation de la douleur physique avec peu d'effort ? Avez-vous éprouvé des maux de tête fréquents ou des douleurs articulaires et musculaires qui ont limité votre activité ? Avez-vous éprouvé des douleurs sévères et débilitantes qui vous ont empêché de vous engager dans une activité ?

Aucun symptôme physique	0
Augmentation des douleurs musculaires, douleurs articulaires à l'exercice	1
Augmentation des douleurs aux jambes, au dos et aux articulations avec peu d'effort	2
Maux de tête fréquents, douleurs musculaires et articulaires limitant l'activité	3
Maux et douleurs sévères nécessitant un soulagement de la douleur et une activité préventive	4

F – Troubles du sommeil

Au cours des 2 dernières semaines, comment s'est passé votre sommeil ? Votre sommeil a-t-il été brièvement interrompu, mais vous pouviez vous rendormir facilement ? Votre sommeil a été interrompu plusieurs fois par nuit et vous avez eu du mal à vous rendormir ? Vous êtes-vous réveillée plus de 2 ou 3 fois par nuit en raison de bouffées de chaleur, de transpiration ? Avez-vous dormi la plupart des nuits pendant seulement 2 heures ou moins en raison de la transpiration, des bouffées de chaleur et des frissons nocturnes ?

Pas de problèmes de sommeil	0
Sommeil interrompu par un bref réveil une ou deux fois par nuit, mais retour facile au sommeil	1
Sommeil interrompu par le réveil plusieurs fois par nuit mais retour facile au sommeil	2
Se réveille trois fois ou plus par nuit en raison des bouffées de chaleur et de la transpiration, ainsi que des difficultés à se rendormir	3
Dort deux heures ou moins par nuit de manière constante. Transpiration, bouffées de chaleur, sensation de chaleur puis de froid, interruption du sommeil toute la nuit	4

I – Poids

Au cours des 2 dernières semaines, votre poids a-t-il changé ? Combien ? Avez-vous pris une quantité modérée de poids malgré aucun changement de régime alimentaire ou d'exercice ? Avez-vous continué à prendre du poids malgré un régime strict ou une augmentation de l'exercice ? Avez-vous eu un gain de poids important de 6 kg ou plus ?

Pas de changement de poids	0
Léger gain de poids (1 à 2 kg)	1
Prise de poids modérée malgré aucun changement de régime alimentaire ou d'exercice (3 à 6 kg)	2
Gain de poids continu et dépôt de graisse abdominale, malgré les restrictions alimentaires et l'augmentation de l'exercice	3
Gain de poids important (>6kg) avec dépôt de graisse abdominale, mammaire, hanche et cuisse	4

J – Intérêt sexuel

Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous eu un changement de libido ? Avez-vous eu une baisse de libido ? Votre libido a-t-elle diminué de manière significative ? Avez-vous eu un malaise avec l'activité sexuelle en plus d'une diminution de la libido ? Avez-vous perdu tout intérêt pour l'activité sexuelle ?

Aucun changement dans la libido	0
Légère diminution de la libido	1
Diminution de la libido	2
Diminution de la libido et de l'inconfort avec l'activité sexuelle	3
Perte d'intérêt pour toute activité sexuelle	4

K – Mémoire

Au cours de 2 dernières années, avez-vous remarqué un changement dans la mémoire ? Avez-vous eu de légers problèmes pour vous souvenir de choses simples comme les noms et les chiffres ? Avez-vous eu besoin de faire des listes pour fonctionner au travail ou à la maison ? Les problèmes de mémoire ont-ils entraîné un dysfonctionnement ou une altération de quelque manière que ce soit ?

Aucun changement de mémoire	0
Problèmes légers de mémorisation des noms et des numéros	1
Besoin de faire des listes pour fonctionner au travail ou à la maison	2
Troubles de la mémoire entraînant un dysfonctionnement	3
Perte de mémoire sévère entraînant une incapacité à fonctionner	4

L – Concentration

Au cours des 2 dernières semaines, avez-vous eu des problèmes de concentration ? Avez-vous eu de la difficulté à lire ou à tenir une conversation ? Quelle était la gravité de ces problèmes ? Avez-vous été incapable de vous concentrer sur une tâche pendant une période de temps appropriée ?

Aucun changement dans la concentration	0
Problèmes légers de concentration sur la lecture	1
Problèmes légers de concentration sur la lecture et le visionnage de la télévision / des films	2
Problèmes marqués de concentration sur la lecture et le visionnage de la télévision / des films	3
Impossibilité de se concentrer sur les tâches	4

Notation :

- Entre 20 et 24 points : Dépression péri-ménopausique nécessitant une surveillance
- Entre 24 et 32 points : Dépression péri-ménopausique modérée nécessitant un traitement
- A 32 points et plus : Dépression péri-ménopausique sévère nécessitant un traitement

ANNEXE 2 : Fiche conseils alimentaires à remettre aux patientes

Avoir le bon équilibre Oméga-6 / Oméga-3 dans son assiette

Il est essentiel de veiller à l'**équilibre des apports entre ces deux acides gras essentiels**. Les oméga-3 et oméga-6 sont synthétisés par les mêmes enzymes. Un excès d'oméga-6 nuit à l'utilisation optimale des oméga-3 par l'organisme et provoque une prédisposition aux maladies cardiovasculaires, inflammatoires et psychiques.

Augmenter les apports en oméga-3 :

- Augmenter la consommation d'huiles riches en oméga-3 :
 - Pour l'assaisonnement, miser au quotidien sur les huiles végétales type colza, noix, colza-olive, cameline ou lin à raison de 2 cuillères à soupe par jour
 - Lors de l'achat des huiles, privilégier les huiles biologiques, vierges et de première pression à froid, conditionnées dans des flacons teintés ou opaques
 - Pour la cuisson des aliments, privilégier l'huile d'olive à la margarine
A savoir : Tout corps gras qui fume est toxique. L'huile d'olive peut s'utiliser pour la cuisson des aliments. L'huile de colza peut être chauffée mais sans dépasser 160°.

- Augmenter la consommation de graines et d'oléagineux :
 - Enrichir ses plats de graines de lin et/ou de chia, à saupoudrer sur une salade, un plat ou mélangées à un yaourt
A savoir : Les graines de lin doivent être trempées ou mixées succinctement avant consommation afin de rendre accessible d'acide α -linoléique
 - Consommer une poignée de fruits à coque par jour sans sel ajouté : noix, amandes, noix de cajou, pistaches...

- Augmenter la consommation de produits de la mer :
 - Consommer 2 fois par semaine des poissons (de saison de préférence) dont au moins un poisson gras (sardine, maquereau, hareng ou saumon) en privilégiant les petits poissons types sardines ou maquereaux contenant moins de métaux lourds.

Préférer des produits appartenants à la **filière de qualité Bleu-Banc-Cœur** qui améliore, par son cahier des charges, le rapport Oméga-6 / Oméga-3. Cela dans une démarche de consommation responsable.

Limiter les apports en oméga-6 et en acides gras saturés :

- Limiter la consommation d'huiles riches en oméga-6 :

- Huile de tournesol	- Huile d'avocat
- Huile de carthame	- Huile d'arachide
- Huile de pépins de raisin	- Huile de maïs
- Huile de sésame	- Huile de palme

Il s'agit des huiles ayant les plus mauvais rapport Oméga-6 / Oméga-3. Il est conseillé de limiter au maximum leur utilisation.

- Limiter la consommation de viandes :

Il est conseillé de consommer une portion de viande 3 à 4 fois par semaine. Les viandes blanches sont à privilégier par rapport aux viandes rouges. Lors du choix de la viande, il convient de prendre les morceaux peu gras, comme le filet ou le rumsteck pour le bœuf et le filet mignon pour le porc.

- Limiter la consommation d'aliments riches en acides gras saturés :

- Fromages	- Crème fraîche
- Beurre	- Huile de coco et de palme
- Viennoiseries et pâtisseries	- Produits de charcuterie

Bibliographie

1. Parker G, Brotchie H. Gender differences in depression. *Int Rev Psychiatry*. 2010;22(5):429-36.
2. Gava G, Orsili I, Alvisi S, Mancini I, Seracchioli R, Meriggiola MC. Cognition, Mood and Sleep in Menopausal Transition: The Role of Menopause Hormone Therapy. *Medicina (Kaunas)*. 1 oct 2019;55(10):668.
3. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry*. janv 2004;61(1):62-70.
4. Ménopause · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/menopause/>
5. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. sept 2015;44(3):497-515.
6. Ekinci GN, Sanlier N. The relationship between nutrition and depression in the life process: A mini-review. *Exp Gerontol*. févr 2023;172:112072.
7. Simopoulos AP. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients*. 2 mars 2016;8(3):128.
8. Depression in the menopause transition: risks in the changing hormone milieu as observed in the general population - PMC [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC6214217/>
9. Santoro N. Perimenopause: From Research to Practice. *J Womens Health (Larchmt)*. avr 2016;25(4):332-9.
10. Ménopause : à quel âge et quels symptômes ? [Internet]. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/menopause/symptomes-diagnostic>
11. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. EXECUTIVE SUMMARY of STRAW+10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *Climacteric*. avr 2012;15(2):105-14.
12. Addressing Postmenopausal Estrogen Deficiency [Internet]. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: https://www.medscape.com/viewarticle/408096_11
13. Ménopause · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/menopause/>
14. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women - PubMed [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12915500/>

15. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry*. avr 2006;63(4):375-82.
16. Gordon JL, Peltier A, Grummisch JA, Sykes Tottenham L. Estradiol Fluctuation, Sensitivity to Stress, and Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Pilot Study. *Front Psychol*. 12 juin 2019;10:1319.
17. Borrow AP, Cameron NM. Estrogenic mediation of serotonergic and neurotrophic systems: Implications for female mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 3 oct 2014;54:13-25.
18. Association Between MKP-1, BDNF, and Gonadal Hormones with Depression on Perimenopausal Women - PubMed [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26176177/>
19. Knight JM, Avery EF, Janssen I, Powell LH. Cortisol and depressive symptoms in a population-based cohort of midlife women. *Psychosom Med*. nov 2010;72(9):855-61.
20. McEwen BS. Invited review: Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* (1985). déc 2001;91(6):2785-801.
21. McEwen BS, Akama KT, Spencer-Segal JL, Milner TA, Waters EM. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behav Neurosci*. févr 2012;126(1):4-16.
22. Worsley R, Davis SR, Gavrilidis E, Gibbs Z, Lee S, Burger H, et al. Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause. *Maturitas*. 1 oct 2012;73(2):127-33.
23. Booij L, Van der Does W, Benkelfat C, Bremner JD, Cowen PJ, Fava M, et al. Predictors of mood response to acute tryptophan depletion. A reanalysis. *Neuropsychopharmacology*. nov 2002;27(5):852-61.
24. Estrogen control of central neurotransmission: effect on mood, mental state, and memory - PubMed [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/8818400/>
25. Amin Z, Canli T, Epperson CN. Effect of estrogen-serotonin interactions on mood and cognition. *Behav Cogn Neurosci Rev*. mars 2005;4(1):43-58.
26. Rekkas PV, Wilson AA, Lee VWH, Yogalingam P, Sacher J, Rusjan P, et al. Greater monoamine oxidase a binding in perimenopausal age as measured with carbon 11-labeled harmine positron emission tomography. *JAMA Psychiatry*. août 2014;71(8):873-9.
27. Andrade TGCS, Nakamuta JS, Avanzi V, Graeff FG. Anxiolytic effect of estradiol in the median raphe nucleus mediated by 5-HT1A receptors. *Behav Brain Res*. 30 août 2005;163(1):18-25.

28. Genazzani AR, Bernardi F, Stomati M, Monteleone P, Luisi S, Rubino S, et al. Effects of estradiol and raloxifene analog on brain, adrenal and serum allopregnanolone content in fertile and ovariectomized female rats. *Neuroendocrinology*. sept 2000;72(3):162-70.
29. Tran KH, Luki J, Hanstock S, Hanstock CC, Seres P, Aitchison K, et al. Decreased GABA+ Levels in the Medial Prefrontal Cortex of Perimenopausal Women: A 3T 1H-MRS Study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 23 sept 2022;26(1):32-41.
30. Vegeto E, Benedusi V, Maggi A. Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol*. oct 2008;29(4):507-19.
31. Ge F, Yang H, Lu W, Shi H, Chen Q, Luo Y, et al. Ovariectomy Induces Microglial Cell Activation and Inflammatory Response in Rat Prefrontal Cortices to Accelerate the Chronic Unpredictable Stress-Mediated Anxiety and Depression. *Biomed Res Int*. 16 mai 2020;2020:3609758.
32. Guo L, Ren L, Zhang C. Relationship between depression and inflammatory factors and brain-derived neurotrophic factor in patients with perimenopause syndrome. *Exp Ther Med*. mai 2018;15(5):4436-40.
33. The Impact of Estrogen and Estrogen-Like Molecules in Neurogenesis and Neurodegeneration: Beneficial or Harmful? - PMC [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7984366/>
34. Joffe H, de Wit A, Coborn J, Crawford S, Freeman M, Wiley A, et al. Impact of Estradiol Variability and Progesterone on Mood in Perimenopausal Women With Depressive Symptoms. *J Clin Endocrinol Metab*. 6 nov 2019;105(3):e642-50.
35. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, et al. Guidelines for the Evaluation and Treatment of Perimenopausal Depression: Summary and Recommendations. *Journal of Women's Health*. févr 2019;28(2):117-34.
36. Han H, Xia X, Zheng H, Zhong Z, Zhao C, Wang X, et al. Factors associated with the high susceptibility to depression of women during the perimenopause. *Brain Behav*. 8 déc 2022;13(1):e2826.
37. Dépression [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/depression>
38. Kulkarni J, Gavrilidis E, Hudaib AR, Bleeker C, Worsley R, Gurvich C. Development and validation of a new rating scale for perimenopausal depression—the Meno-D. *Transl Psychiatry*. 28 juin 2018;8:123.
39. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, van Maris B, Ross A, Franssen E, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas*. juill 1996;24(3):161-75.

40. Comai S, Bertazzo A, Brughera M, Crotti S. Tryptophan in health and disease. *Adv Clin Chem.* 2020;95:165-218.
41. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways - PMC [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9369076/>
42. Szewczyk B, Szopa A, Serefko A, Poleszak E, Nowak G. The role of magnesium and zinc in depression: similarities and differences. *Magnes Res.* 1 août 2018;31(3):78-89.
43. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications - PubMed [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29747386/>
44. Eaux minérales et teneurs : quelle eau choisir pour sa santé, le sport ? [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.irbms.com/eaux-teneurs/#:~:text=Les%20eaux%20riches%20en%20magn%C3%A9sium%20%3A%20Rozana%20\(160%20mg%2FL,bon%20pour%20%C2%AB%20le%20moral%20%C2%BB.](https://www.irbms.com/eaux-teneurs/#:~:text=Les%20eaux%20riches%20en%20magn%C3%A9sium%20%3A%20Rozana%20(160%20mg%2FL,bon%20pour%20%C2%AB%20le%20moral%20%C2%BB.)
45. Recherche [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/search>
46. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Am Coll Nutr.* juin 2009;28(3):257-65.
47. Lai J, Moxey A, Nowak G, Vashum K, Bailey K, McEvoy M. The efficacy of zinc supplementation in depression: systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord.* janv 2012;136(1-2):e31-9.
48. da Silva LEM, de Santana MLP, Costa PR de F, Pereira EM, Nepomuceno CMM, Queiroz VA de O, et al. Zinc supplementation combined with antidepressant drugs for treatment of patients with depression: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 1 janv 2021;79(1):1-12.
49. Mitchell JH, Nicol F, Beckett GJ, Arthur JR. Selenoprotein expression and brain development in preweanling selenium- and iodine-deficient rats. *J Mol Endocrinol.* avr 1998;20(2):203-10.
50. Selenium, the thyroid, and the endocrine system - PubMed [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16174820/>
51. Yuan J, Chen T, Lei Y, Wei S, Yu P, Cao Y, et al. Association analysis between vitamin D level and depression in women perimenopause. *Medicine (Baltimore).* 22 mai 2020;99(21):e20416.
52. Sarris J, O'Neil A, Coulson CE, Schweitzer I, Berk M. Lifestyle medicine for depression. *BMC Psychiatry.* 2014;14:107.

53. Activité physique [Internet]. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
54. Pearce M, Garcia L, Abbas A, Strain T, Schuch FB, Golubic R, et al. Association Between Physical Activity and Risk of Depression. *JAMA Psychiatry*. juin 2022;79(6):550-9.
55. Hidaka BH. Depression as a disease of modernity: explanations for increasing prevalence. *J Affect Disord*. nov 2012;140(3):205-14.
56. Psychiatry.org - What Is Depression? [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://psychiatry.org:443/patients-families/depression/what-is-depression>
57. Soares CN, Thase ME, Clayton A, Guico-Pabia CJ, Focht K, Jiang Q, et al. Open-label treatment with desvenlafaxine in postmenopausal women with major depressive disorder not responding to acute treatment with desvenlafaxine or escitalopram. *CNS Drugs*. mars 2011;25(3):227-38.
58. EMA. Pristiqs: Withdrawn application [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/pristiqs>
59. Herson M, Kulkarni J. Hormonal Agents for the Treatment of Depression Associated with the Menopause. *Drugs Aging*. 2022;39(8):607-18.
60. Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric*. avr 2018;21(2):111-22.
61. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. nov 2015;100(11):3975-4011.
62. Toffol E, Heikinheimo O, Partonen T. Hormone therapy and mood in perimenopausal and postmenopausal women: a narrative review. *Menopause*. mai 2015;22(5):564.
63. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. juin 2001;58(6):529-34.
64. Andréen L, Nyberg S, Turkmen S, van Wingen G, Fernández G, Bäckström T. Sex steroid induced negative mood may be explained by the paradoxical effect mediated by GABAA modulators. *Psychoneuroendocrinology*. sept 2009;34(8):1121-32.
65. Kulkarni J, Gavrilidis E, Thomas N, Hudaib AR, Worsley R, Thew C, et al. Tibolone improves depression in women through the menopause transition: A double-blind randomized controlled trial of adjunctive tibolone. *J Affect Disord*. 15 août 2018;236:88-92.

66. Burdette JE, Liu J, Chen SN, Fabricant DS, Piersen CE, Barker EL, et al. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem.* 10 sept 2003;51(19):5661-70.
67. Actée à grappes noires - Phytothérapie - VIDAL [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/actee-grappes-noires-actea-racemosa.html>
68. Geller SE, Studee L. Botanical and Dietary Supplements for Menopausal Symptoms: What Works, What Doesn't. *J Womens Health (Larchmt).* sept 2005;14(7):634-49.
69. Grube B, Walper A, Wheatley D. St. John's Wort extract: efficacy for menopausal symptoms of psychological origin. *Adv Ther.* 1999;16(4):177-86.
70. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* févr 2006;107(2 Pt 1):247-55.
71. Padda J, Khalid K, Hitawala G, Batra N, Pokhriyal S, Mohan A, et al. Depression and Its Effect on the Menstrual Cycle. *Cureus.* 13(7):e16532.
72. Xavier. Les conséquences et effets de la dépression sur le coût socio-économique [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.la-depression.org/comprendre-la-depression/consequences-et-effets-de-la-depression/cout-socio-economique-de-la-depression/>
73. de Carvalho CCCR, Caramujo MJ. The Various Roles of Fatty Acids. *Molecules.* 9 oct 2018;23(10):E2583.
74. Wiktorowska-Owczarek A, Berezińska M, Nowak JZ. PUFAs: Structures, Metabolism and Functions. *Adv Clin Exp Med.* déc 2015;24(6):931-41.
75. Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. *Nutrients.* 4 nov 2018;10(11):E1662.
76. [PDF] Acides gras : nomenclature et sources alimentaires | Semantic Scholar [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Acides-gras-%3A-nomenclature-et-sources-alimentaires-Cuvelier-Cabaraux/56c6f8719fd943edfadaf163cac1e2bab1cff180>
77. [PDF] Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI) | Semantic Scholar [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Les-r%C3%B4les-physiologiques-majeurs-exerc%C3%A9s-par-les-Guesnet-Alessandri/b80c142149e861421b4cf5fc4b5cdd3cb76125d6>

78. Chemical-structures-of-ALA-EPA-and-DHA [Internet]. Seanova. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://seanova.fr/seanova/omega-3-et-vertus/chemical-structures-of-ala-epa-and-dha/>
79. Lin YH, Salem N. Whole body distribution of deuterated linoleic and alpha-linolenic acids and their metabolites in the rat. *J Lipid Res.* déc 2007;48(12):2709-24.
80. Alessandri JM, Guesnet P, Vancassel S, Astorg P, Denis I, Langelier B, et al. Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *Reprod Nutr Dev.* 2004;44(6):509-38.
81. [PDF] Competition between 24:5n-3 and ALA for Delta 6 desaturase may limit the accumulation of DHA in HepG2 cell membranes. | Semantic Scholar [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Competition-between-24%3A5n-3-and-ALA-for-Delta-6-may-Portolesi-Powell/fc0a0c77aef5ec788aa83eb5aa796a8b3fcdcf8a>
82. Ciappolino V, Mazzocchi A, Enrico P, Syrén ML, Delvecchio G, Agostoni C, et al. N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Menopausal Transition: A Systematic Review of Depressive and Cognitive Disorders with Accompanying Vasomotor Symptoms. *Int J Mol Sci.* 23 juin 2018;19(7):1849.
83. Larrieu T, Layé S. Food for Mood: Relevance of Nutritional Omega-3 Fatty Acids for Depression and Anxiety. *Front Physiol.* 6 août 2018;9:1047.
84. The Importance of Marine Omega-3s for Brain Development and the Prevention and Treatment of Behavior, Mood, and Other Brain Disorders - PMC [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC7468918/#B82-nutrients-12-02333>
85. Hallahan B, Garland MR. Essential fatty acids and mental health. *The British Journal of Psychiatry.* avr 2005;186(4):275-7.
86. Dyall SC. Long-chain omega-3 fatty acids and the brain: a review of the independent and shared effects of EPA, DPA and DHA. *Front Aging Neurosci.* 21 avr 2015;7:52.
87. Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *The Lancet.* 18 avr 1998;351(9110):1213.
88. A meta-analytic review of polyunsaturated fatty acid compositions in patients with depression - PubMed [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/20452573/>
89. Frasure-Smith N, Lespérance F, Julien P. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. *Biol Psychiatry.* 1 mai 2004;55(9):891-6.

90. McNamara RK, Hahn CG, Jandacek R, Rider T, Tso P, Stanford KE, et al. Selective deficits in the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the postmortem orbitofrontal cortex of patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 1 juill 2007;62(1):17-24.
91. Metcalf RG, James MJ, Gibson RA, Edwards JR, Stubberfield J, Stuklis R, et al. Effects of fish-oil supplementation on myocardial fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr*. mai 2007;85(5):1222-8.
92. 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*. 1 mars 1998;43(5):315-9.
93. Amin AA, Menon RA, Reid KJ, Harris WS, Spertus JA. Acute coronary syndrome patients with depression have low blood cell membrane omega-3 fatty acid levels. *Psychosom Med*. oct 2008;70(8):856-62.
94. Baghai TC, Varallo-Bedarida G, Born C, Häfner S, Schüle C, Eser D, et al. Major depressive disorder is associated with cardiovascular risk factors and low Omega-3 Index. *J Clin Psychiatry*. sept 2011;72(9):1242-7.
95. Park Y, Park YS, Kim SH, Oh DH, Park YC. Supplementation of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids for Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, 12-Week, Placebo-Controlled Trial in Korea. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2-3):141-8.
96. von Schacky C. Omega-3 Fatty Acids in Pregnancy-The Case for a Target Omega-3 Index. *Nutrients*. 26 mars 2020;12(4):898.
97. Tang M, Liu T, Jiang P, Dang R. The interaction between autophagy and neuroinflammation in major depressive disorder: From pathophysiology to therapeutic implications. *Pharmacol Res*. juin 2021;168:105586.
98. Beneficial effects of running exercise on hippocampal microglia and neuroinflammation in chronic unpredictable stress-induced depression model rats - PubMed [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/34489395/>
99. Depression: a repair response to stress-induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition? - PubMed [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/20883718/>
100. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications - PubMed [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/23644052/>
101. Simopoulos AP. Evolutionary Aspects of Diet: The Omega-6/Omega-3 Ratio and the Brain. *Mol Neurobiol*. 1 oct 2011;44(2):203-15.

102. Bosch-Bouju IC, Layé ES. © DIGITALBOB8 – FLICKR.COM. 2015;
103. Wani AL, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. *Integr Med Res.* sept 2015;4(3):132-41.
104. Giacobbe J, Benoiton B, Zunszain P, Pariante CM, Borsini A. The Anti-Inflammatory Role of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Metabolites in Pre-Clinical Models of Psychiatric, Neurodegenerative, and Neurological Disorders. *Front Psychiatry.* 2020;11:122.
105. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study - PubMed [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/25802980/>
106. Peng G jiang, Tian J sheng, Gao X xia, Zhou Y zhi, Qin X mei. Research on the Pathological Mechanism and Drug Treatment Mechanism of Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(4):514-23.
107. Calder PC, Yaqoob P, Harvey DJ, Watts A, Newsholme EA. Incorporation of fatty acids by concanavalin A-stimulated lymphocytes and the effect on fatty acid composition and membrane fluidity. *Biochem J.* 1 juin 1994;300 (Pt 2)(Pt 2):509-18.
108. Mann JJ, Malone KM. Cerebrospinal fluid amines and higher-lethality suicide attempts in depressed inpatients. *Biol Psychiatry.* 15 janv 1997;41(2):162-71.
109. Hibbeln JR, Linnoila M, Umhau JC, Rawlings R, George DT, Salem N. Essential fatty acids predict metabolites of serotonin and dopamine in cerebrospinal fluid among healthy control subjects, and early- and late-onset alcoholics. *Biol Psychiatry.* 15 août 1998;44(4):235-42.
110. Delion S, Chalon S, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G. alpha-Linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem.* avr 1996;66(4):1582-91.
111. Zangen A, Overstreet DH, Yadid G. Increased catecholamine levels in specific brain regions of a rat model of depression: normalization by chronic antidepressant treatment. *Brain Res.* 10 avr 1999;824(2):243-50.
112. Zimmer L, Vancassel S, Cantagrel S, Breton P, Delamanche S, Guilloteau D, et al. The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* avr 2002;75(4):662-7.
113. Chalon S, Delion-Vancassel S, Belzung C, Guilloteau D, Leguisquet AM, Besnard JC, et al. Dietary fish oil affects monoaminergic neurotransmission and behavior in rats. *J Nutr.* déc 1998;128(12):2512-9.
114. What is ACTH? [Internet]. NCMD. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://mood-disorders.co.uk/glossary/what-is-acth>

115. Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. oct 2010;35(9):1275-86.
116. neurobiology of depression | British Medical Bulletin | Oxford Academic [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/bmb/article/101/1/127/262645?login=false>
117. Hibbeln JR, Bissette G, Umhau JC, George DT. Omega-3 status and cerebrospinal fluid corticotrophin releasing hormone in perpetrators of domestic violence. *Biol Psychiatry*. 1 déc 2004;56(11):895-7.
118. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels and dysregulations in biological stress systems - PubMed [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/30077075/>
119. Lifelong Nutritional Omega-3 Deficiency Evokes Depressive-Like State Through Soluble Beta Amyloid - PubMed [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/26924315/>
120. Chronic ω -3 fatty acids supplementation promotes beneficial effects on anxiety, cognitive and depressive-like behaviors in rats subjected to a restraint stress protocol - PubMed [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/21192985/>
121. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression - PubMed [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/17070667/>
122. N-3 PUFA improved post-menopausal depression induced by maternal separation and chronic mild stress through serotonergic pathway in rats-effect associated with lipid mediators - PubMed [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/33548474/>
123. Karssen AM, Meijer OC, van der Sandt IC, Lucassen PJ, de Lange EC, de Boer AG, et al. Multidrug resistance P-glycoprotein hampers the access of cortisol but not of corticosterone to mouse and human brain. *Endocrinology*. juin 2001;142(6):2686-94.
124. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:433-49.
125. Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal bdnf immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry*. août 2001;50(4):260-5.
126. PUFA induce antidepressant-like effects in parallel to structural and molecular changes in the hippocampus - ScienceDirect [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453008002291?via%3Dihub>

127. Conklin SM, Gianaros PJ, Brown SM, Yao JK, Hariri AR, Manuck SB, et al. Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively with corticolimbic gray matter volume in healthy adults. *Neurosci Lett*. 1 juin 2007;421(3):209-12.

128. No exercise-induced increase in serum BDNF after cycling near a major traffic road - ScienceDirect [Internet]. [cité 12 févr 2023]. Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030439401100913X?dgcid=api_sd_search-api-endpoint

129. Song C, Shieh CH, Wu YS, Kalueff A, Gaikwad S, Su KP. The role of omega-3 polyunsaturated fatty acids eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in the treatment of major depression and Alzheimer's disease: Acting separately or synergistically? *Prog Lipid Res*. avr 2016;62:41-54.

130. Peng Z, Zhang C, Yan L, Zhang Y, Yang Z, Wang J, et al. EPA is More Effective than DHA to Improve Depression-Like Behavior, Glia Cell Dysfunction and Hippocampal Apoptosis Signaling in a Chronic Stress-Induced Rat Model of Depression. *Int J Mol Sci*. 5 mars 2020;21(5):1769.

131. Liao Y, Xie B, Zhang H, He Q, Guo L, Subramaniepillai M, et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 5 août 2019;9:190.

132. Dornellas APS, Boldarine VT, Pedroso AP, Carvalho LOT, de Andrade IS, Vulcani-Freitas TM, et al. High-Fat Feeding Improves Anxiety-Type Behavior Induced by Ovariectomy in Rats. *Front Neurosci*. 2018;12:557.

133. N-3 polyunsaturated fatty acids and 17 β -estradiol injection induce antidepressant-like effects through regulation of serotonergic neurotransmission in ovariectomized rats - ScienceDirect [Internet]. [cité 5 déc 2022]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S0955286315001047?via%3Dihub>

134. Choi JE, Park Y. EPA and DHA, but not ALA, have antidepressant effects with 17 β -estradiol injection via regulation of a neurobiological system in ovariectomized rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 1 nov 2017;49:101-9.

135. Li D, Liang H, Tong Y, Li Y. Association of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids intake with depressive symptoms in midlife women. *J Affect Disord*. 15 janv 2020;261:164-71.

136. Lucas M, Asselin G, Mérette C, Poulin MJ, Dodin S. Ethyl-eicosapentaenoic acid for the treatment of psychological distress and depressive symptoms in middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. févr 2009;89(2):641-51.

137. Efficacy of Omega-3 Treatment for Vasomotor Symptoms: A Randomized Controlled Trial - PMC [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC4072122/>
138. Effect of Citalopram in Combination with Omega-3 on Depression in Postmenopausal Women: A Triple Blind Randomized Controlled Trial - PubMed [Internet]. [cité 8 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/27891399/>
139. Freeman MP, Hibbeln JR, Silver M, Hirschberg AM, Wang B, Yule AM, et al. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder associated with the menopausal transition: a preliminary open trial. *Menopause*. mars 2011;18(3):279-84.
140. Les études INCA [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2017 [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-%C3%A9tudes-inca>
141. Etude INCA 3 : présentation [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2014 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/etude-inca-3-pr%C3%A9sentation>
142. INCA 3 : Evolution des habitudes et modes de consommation, de nouveaux enjeux en matière de sécurité sanitaire et de nutrition [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2017 [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de>
143. Infographie - La consommation alimentaire [Internet]. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/infographie-la-consommation-alimentaire>
144. Supplementary n-3 fatty acids sources on performance and formation of omega-3 in egg of laying hens: a meta-analysis - PMC [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC8626700/>
145. Actualisation des Apports Nutritionnels Conseillés pour les acides gras - Version intégrant les modifications apportées par l'erratum du 28 juillet 2011 [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2011 [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/actualisation-des-apports-nutritionnels-conseill%C3%A9s-pour-les-acides-gras-version-int%C3%A9grant-0>
146. Les lipides | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
147. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids - PubMed [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur:

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12442909/#:~:text=Excessive%20amounts%20of%20Omega-](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12442909/#:~:text=Excessive%20amounts%20of%20Omega-6%20polyunsaturated%20fatty%20acids%20%28PUFA%29,PUFA%20%28a%20low%20omega-6%2Fomega-3%20ratio%29%20exert%20suppressive%20effects.)

[6%20polyunsaturated%20fatty%20acids%20%28PUFA%29,PUFA%20%28a%20low%20omega-6%2Fomega-3%20ratio%29%20exert%20suppressive%20effects.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12442909/#:~:text=Excessive%20amounts%20of%20Omega-6%20polyunsaturated%20fatty%20acids%20%28PUFA%29,PUFA%20%28a%20low%20omega-6%2Fomega-3%20ratio%29%20exert%20suppressive%20effects.)

148. Ap S. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Experimental biology and medicine* (Maywood, NJ) [Internet]. juin 2008 [cité 1 nov 2022];233(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18408140/>

149. Oméga-3 des huiles végétales - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/omega-3-huiles-vegetales.html>

150. Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>

151. Arrêté du 4 décembre 2008 fixant les conditions d'utilisation de l'huile de lin pour un usage alimentaire - Légifrance [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000019901371>

152. Avis et rapports de l'Anses sur saisine [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2020 [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapports-de-lanses-sur-saisine>

153. Ampofo J, Grilo FS, Langstaff S, Wang SC. Oxidative Stability of Walnut Kernel and Oil: Chemical Compositions and Sensory Aroma Compounds. *Foods*. 10 oct 2022;11(19):3151.

154. Belayneh HD, Wehling RL, Zhang Y, Ciftci ON. Development of omega-3-rich *Camelina sativa* seed oil emulsions. *Food Sci Nutr*. 21 déc 2017;6(2):440-9.

155. Jiang WZ, Henry IM, Lynagh PG, Comai L, Cahoon EB, Weeks DP. Significant enhancement of fatty acid composition in seeds of the allohexaploid, *Camelina sativa*, using CRISPR/Cas9 gene editing. *Plant Biotechnol J*. mai 2017;15(5):648-57.

156. Shen J, Liu Y, Wang X, Bai J, Lin L, Luo F, et al. A Comprehensive Review of Health-Benefiting Components in Rapeseed Oil. *Nutrients*. 16 févr 2023;15(4):999.

157. L'Anses actualise les repères de consommations alimentaires pour la population française [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2017 [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-actualise-les-rep%C3%A8res-de-consommations-alimentaires-pour-la-population-fran%C3%A7aise>

158. Les acides gras oméga 3 [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2022 [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om%C3%A9ga-3>

159. Monroig Ó, Tocher DR, Navarro JC. Biosynthesis of polyunsaturated fatty acids in marine invertebrates: recent advances in molecular mechanisms. *Mar Drugs*. 21 oct 2013;11(10):3998-4018.
160. Oken E, Bellinger DC. Fish consumption, methylmercury and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr*. avr 2008;20(2):178-83.
161. Lancement du 4ème Programme national nutrition santé 2019-2023 - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/archives-presse/archives-communiqués-de-presse/article/lancement-du-4eme-programme-national-nutrition-sante-2019-2023>
162. Marine Oils. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed®)* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006 [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501898/>
163. Ding J, Fu Z, Zhu Y, He J, Ma L, Bu D. Enhancing docosahexaenoic acid production of *Schizochytrium* sp. by optimizing fermentation using central composite design. *BMC Biotechnology* [Internet]. 2022 [cité 29 janv 2023];22. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC9737722/>
164. Schade S, Stangl GI, Meier T. Distinct microalgae species for food—part 2: comparative life cycle assessment of microalgae and fish for eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA), and protein. *J Appl Phycol*. 1 oct 2020;32(5):2997-3013.
165. Pieroni G, Coste TC. Composition en acides gras des œufs: intérêt nutritionnel et valeur santé. *OCL*. 1 janv 2010;17(1):43-6.
166. La diète méditerranéenne - patrimoine immatériel - Secteur de la culture - UNESCO [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://ich.unesco.org/fr/RL/la-diete-mediterraneenne-00884>
167. admin. La pyramide du régime méditerranéen - La pyramide de la saine alimentation - Spitella Français [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.french.spitella.net/la-pyramide-du-regime-mediterraneen-la-pyramide-de-la-saine-alimentation/>
168. [Origin, components and mechanisms of action of the Mediterranean diet] - PubMed [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/28393974/>
169. Les engagements Bleu-Blanc-Coeur [Internet]. Bleu-Blanc-Coeur. [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://bleu-blanc-coeur.org/nos-engagements/>
170. Legrand P, Schmitt B, Mourot J, Catheline D, Chesneau G, Mireaux M, et al. The consumption of food products from linseed-fed animals maintains erythrocyte omega-3 fatty acids in obese humans. *Lipids*. janv 2010;45(1):11-9.

171. Bourre JM. Where to find omega-3 fatty acids and how feeding animals with diet enriched in omega-3 fatty acids to increase nutritional value of derived products for human: what is actually useful ? J Nutr Health Aging. août 2005;9(4):232-42.
172. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2019 [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-dune-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
173. Acides gras : comment bien choisir ses huiles - PiLeJe [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/acides-gras-comment-bien-choisir-ses-huiles>
174. Bioavailability of n-3 fatty acids from n-3-enriched foods and fish oil with different oxidative quality in healthy human subjects: a randomised single-meal cross-over study - PubMed [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/28620470/>
175. Eratte D, Wang B, Dowling K, Barrow CJ, Adhikari BP. Complex coacervation with whey protein isolate and gum arabic for the microencapsulation of omega-3 rich tuna oil. Food Funct. nov 2014;5(11):2743-50.
176. Qualitysilver® - Polaris [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.polaris.fr/polaris/expertise/qualitysilver/>
177. Programme de certification internationale pour la pêche [Internet]. Friend of the Sea. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://friendofthesea.org/fr/friend-of-the-sea/>
178. Epax [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.epax.com/science/condition-specific/>
179. Schuchardt JP, Hahn A. Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 1 juill 2013;89(1):1-8.
180. Messamore E, Almeida DM, Jandacek RJ, McNamara RK. Polyunsaturated Fatty Acids and Recurrent Mood Disorders: Phenomenology, Mechanisms, and Clinical Application. Prog Lipid Res. avr 2017;66:1-13.
181. Mischoulon D, Freeman MP. Omega-3 Fatty Acids in Psychiatry. Psychiatric Clinics of North America. 1 mars 2013;36(1):15-23.
182. Kangwan N, Pratchayasakul W, Kongkaew A, Pintha K, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Perilla Seed Oil Alleviates Gut Dysbiosis, Intestinal Inflammation and Metabolic Disturbance in Obese-Insulin-Resistant Rats. Nutrients. 9 sept 2021;13(9):3141.

183. Huile Vegan 3 Périlla Bio en Gélules - Concentration [Internet]. Salvia Nutrition. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.salvia-nutrition.com/huile-vegetale-bio-vegan-gelules/>
184. PiLeJe | Présentation du Groupe et laboratoire PiLeJe [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/apropos/presentation>
185. Omegabiane EPA - Conseils d'utilisation, composition - PiLeJe Solutions - Achat en ligne [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/omegabiane-epa>
186. ERGY 3 – Apport en oméga-3, EPA et DHA - Nutergia [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.nutergia.com/fr/fr/nos-complements-alimentaires/circulation-antioxydants/ergy-3?format=60+capsules>
187. L'huile Epax : qualité, pureté, innovation [Internet]. Seanova. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://seanova.fr/partenaires/epax/>
188. Jain AP, Aggarwal KK, Zhang PY. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(3):441-5.
189. Gorusupudi A, Nelson K, Bernstein PS. The Age-Related Eye Disease 2 Study: Micronutrients in the Treatment of Macular Degeneration. *Adv Nutr.* janv 2017;8(1):40-53.
190. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int.* 30 janv 2015;112(5):71-81; quiz 82.
191. Martí Del Moral A, Fortique F. Omega-3 fatty acids and cognitive decline: a systematic review. *Nutr Hosp.* 26 août 2019;36(4):939-49.
192. Combination of Antiestrogens and Omega-3 Fatty Acids for Breast Cancer Prevention - PubMed [Internet]. [cité 7 mai 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/26339626/>

SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : Faillie

Prénom : Fanny

Titre de la thèse :

**Intérêt des Oméga-3 dans la dépression chez la femme en périménopause
Rôles et conseils du pharmacien d'officine**

Mots-clés : Oméga-3, EPA, DHA, dépression, transition ménopausique, périménopause

Résumé :

La périménopause s'avère être une période de vulnérabilité pour les femmes avec un développement de troubles de l'humeur ayant de multiples conséquences. Les traitements proposés (anti-dépresseurs et hormonothérapie substitutive) disposent d'un taux d'échec important et de nombreux effets indésirables. Ainsi, ces femmes cherchent auprès de leur pharmacien une alternative afin de réduire leurs symptômes.

Ce travail constitue une recherche bibliographique afin d'évaluer l'intérêt des acides gras poly-insaturés de type oméga-3 dans le traitement de la dépression chez la femme en périménopause ainsi que les différentes sources exogènes en oméga-3.

Les études réalisées chez les femmes en périménopause concernant le bénéfice d'une supplémentation en AGPI, et notamment en EPA, sont trop peu nombreuses pour pouvoir conclure à un réel bénéfice thérapeutique. Mais la compréhension des mécanismes d'action anti-dépresseurs des AGPI oméga-3 s'avère prometteuse, afin de diminuer les effets négatifs sur l'humeur liés à la chute en hormones sexuelles, notamment en estradiol, durant cette période.

Membres du jury :

Président du jury : M. Bernard GRESSIER, Professeur d'université en Pharmacologie à la faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Maitre de thèse : M. Thierry DINE, Professeur d'université en Pharmacie clinique à la faculté de Pharmacie de Lille, Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Loos-Haubourdin

Membre extérieur : Mme. Constance VAN WELDEN, Docteur en pharmacie, Pharmacien titulaire à Mouchin