

## Micronutrition et médecine fonctionnelle

# La dopamine, c'est "l'envie d'avoir envie" !



**S. BÉCHAUX**  
Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

**E**n cette période de pandémie de SARS-CoV-2, nos patients sont stressés, fatigués, déprimés et démotivés : ils présentent des poussées plus importantes de leurs dermatoses (acné, rosacée, psoriasis, eczéma, allergies...).

Par ailleurs, les dermatoses causent anxiété, troubles de l'humeur et dépression : des changements de niveaux de dopamine dans la peau en seraient responsables [1]. Les liens entre l'intestin, le cerveau et la peau sont établis depuis longtemps à travers l'axe intestin-cerveau-peau.

Qui ne s'est pas réveillé un jour avec une fatigue matinale, un manque de motivation, de vitalité, avec des difficultés de concentration et de mémoire ? Il s'agit peut-être d'un déficit fonctionnel en dopamine aggravé par le stress. Comprendre les mécanismes physiopathologiques et biochimiques à l'origine de cette carence est un prérequis

indispensable pour une meilleure prise en charge globale et intégrative de ces patients.

### Dopamine : rôles et mécanismes

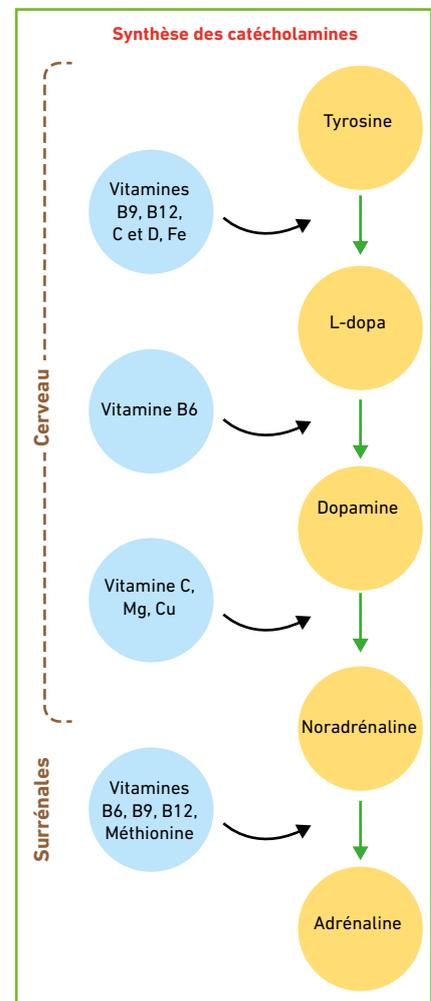
#### 1. Rappels biochimiques de la dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur (NT) qui fait partie des catécholamines, au même titre que ses dérivés : la noradrénaline et l'adrénaline. Les précurseurs, nécessaires à leur synthèse, sont des acides aminés (AA) apportés par l'alimentation (phénylalanine et tyrosine). Ce sont des monoamines, NT excitateurs les plus importants.

D'autres NT sont représentés par les indolamines, à savoir la sérotonine et la mélatonine, dont le précurseur est un autre AA : le tryptophane. C'est l'équilibre entre la sérotonine et la dopamine qui permet la stabilité de l'humeur, la capacité à l'initiative, l'absence d'addiction, un sommeil réparateur et un apprentissage continu.

La synthèse des catécholamines a lieu à la fois dans le cerveau et les surrénales. La dopamine active des récepteurs postsynaptiques dopaminergiques dont on décrit 5 familles (D1 à D5).

L'AA essentiel, la phénylalanine, se transforme en tyrosine sous l'action de la phénylalanine hydroxylase qui est fer-dépendante (**fig. 1**). Ensuite, la tyrosine, AA conditionnellement essentiel, se transforme en L-dopa sous l'action de la tyrosine hydroxylase puis en dopamine par la dopa-carboxylase.



**Fig. 1 :** Synthèse des catécholamines et cofacteurs (source : pensersanté.fr).

Pour mémoire, la tyrosine intervient dans 4 grandes voies métaboliques : la synthèse des catécholamines, des hormones thyroïdiennes, de la mélanine et dans la transmission du signal biologique par les récepteurs transmembranaires à tyrosine-kinase (TK) comme, par exemple, le récepteur à TK de l'insuline.

## Micronutrition et médecine fonctionnelle

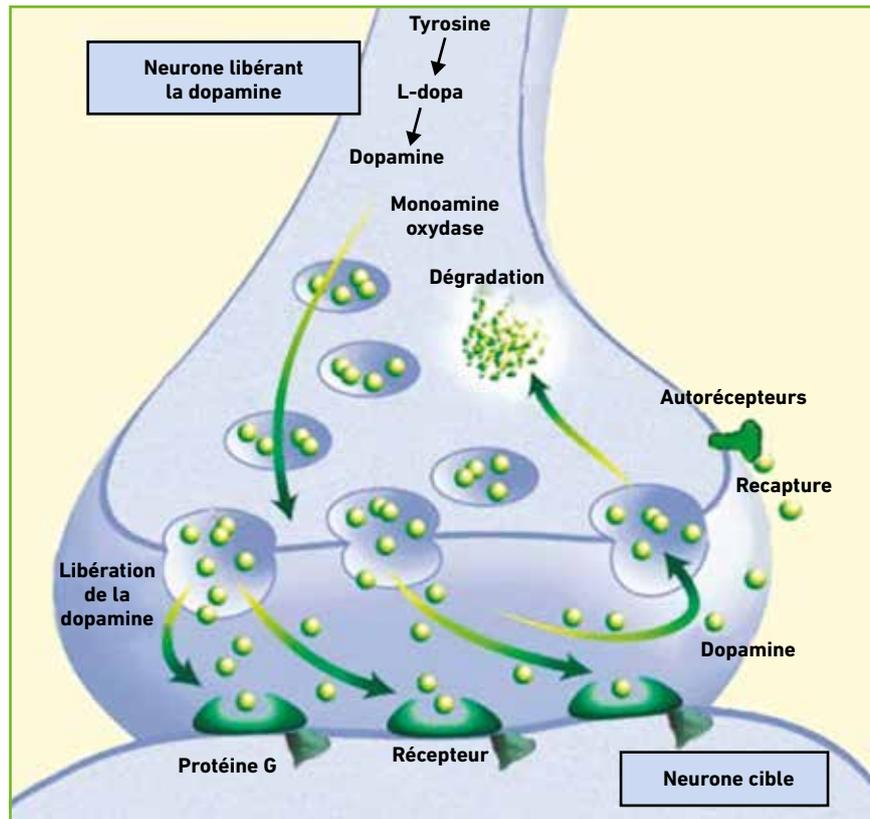


Fig. 2 : Neurone dopaminergique (source : cerveau à tous les niveaux.fr).

### 2. Synthèse d'un neurotransmetteur

Différentes étapes sont nécessaires (fig. 2) :

- les précurseurs et les cofacteurs sont apportés par l'alimentation ;
- passage de la barrière intestinale et de la barrière hémato-encéphalique ;
- synthèse des neurotransmetteurs avec les enzymes et les cofacteurs ;
- stockage vésiculaire des NT dans le neurone ;
- libération des NT et rôle des récepteurs membranaires ;
- catabolisme des neurotransmetteurs par leur recapture et par les enzymes catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et monoamine oxydase (MAO).

### 3. Rôles de la dopamine

La dopamine est le démarreur du matin, elle contribue à la motivation : c'est la puissance du cerveau. Elle permet la

recherche et la conception de projets, le démarrage de l'action et l'exploration de la nouveauté. Elle est utile à une activité mentale coordonnée, imaginative et créative. Elle sert à la fluidité et à la coordination des mouvements. Elle augmente la concentration et l'attention. Elle est impliquée dans les phénomènes de dépendance et d'addiction. Devant des troubles de l'humeur persistants, il faudra évoquer sa carence.

### 4. Peau et dopamine

Il y a une très forte relation entre la dopamine et la peau. La dopamine atteint la peau *via* les terminaisons nerveuses mais, en plus, les kératinocytes de l'épiderme ont la capacité de synthétiser de la dopamine à partir de la tyrosine [1]. Les récepteurs dopaminergiques D1 sont présents dans la peau. La dopamine améliore l'angiogénèse et la cicatrisation à travers son action sur les récepteurs D1.

## Signes cliniques évocateurs

### 1. Déficit en dopamine

Ceux-ci sont dépistés par les réponses à des questionnaires de symptômes du profil dopaminergique qui permettent un gain de temps et une écoute plus attentive du patient [2]. Ces troubles fonctionnels listés sont associés à un déficit. Ce questionnaire est à remettre au patient qui le remplit lui-même : il permet une évaluation objective de ce qu'il ressent. En cas de déficit en dopamine, le patient a des difficultés à se lever le matin avec une fatigue matinale très évocatrice. La motivation est absente avec diminution des initiatives, des projets, des envies ("l'envie d'avoir envie"). Il a des difficultés à démarrer la journée, à entamer une action, à prendre une décision. Il est indifférent, replié sur lui-même, avec une tendance à la conformité et à l'effacement. Il est triste avec une asthénie psychique et montre une tendance à la dépression et la dépendance. En effet, il a besoin de stimulants : café, thé, nourriture.

Le sommeil n'est pas réparateur, il est agité avec des réveils nocturnes. Le patient se réveille avec une impression de ne pas avoir dormi. À cela s'ajoute parfois le syndrome des jambes sans repos. Il existe un ralentissement psychique avec une diminution de l'attention, de la concentration et de la mémorisation, les pensées sont confuses. Dans la maladie de Parkinson, il y a une destruction des récepteurs synaptiques dopaminergiques qui contrôlent les mouvements du corps, d'où les tremblements.

### 2. Excès de dopamine

À l'inverse, en cas d'excès, le patient présente un comportement dispersé avec un manque de cohésion et de clarté, une tendance à débiter plusieurs actions simultanément sans les mener à bien. Il est agressif, excessif, et peut souffrir d'addictions, avec un sentiment de dévalorisation, de culpabilité, une impression

d'accablement, d'absence d'espoir, une tristesse intense, une agitation. Enfin, une tension physique et psychique avec une logorrhée est possible.

## Origines d'un déficit en dopamine

Les causes d'un déficit sont nombreuses et parfois associées. Dans certaines situations, la tyrosine peut être déviée au profit d'autres voies métaboliques : on parle alors de déficit fonctionnel.

### 1. Catabolisme accéléré dans la fente synaptique

La COMT élimine la dopamine et la noradrénaline dans la fente synaptique. La MAO-B retire la dopamine de la fente synaptique soit pour une recapture dans le neurone présynaptique, soit pour une destruction.

### 2. Déficit en précurseur : la tyrosine

>>> Pour le passage de la barrière intestinale, il n'existe qu'un seul récepteur pour les différents AA (tyrosine et tryptophane) qui sont en compétition. S'il y a prépondérance de l'un par rapport à l'autre, ce sera au détriment de l'autre. Il faudra donc varier le plus possible les apports en protéines animales et végétales.

>>> Pour le passage de la barrière hémato-encéphalique, il y a sur le plan physiologique, une compétition entre la tyrosine et le tryptophane en faveur de la tyrosine mais aussi avec d'autres AA neutres. Mais un repas riche en glucides le matin va détourner la tyrosine du cerveau vers les tissus périphériques.

>>> En cas de stress, le cortisol augmenté mobilise les ressources énergétiques pour la fuite ou la lutte : il active la tyrosine-amino-transférase hépatique qui dévie la tyrosine vers le cycle de Krebs [3-4]. La tyrosine sera moins disponible pour la synthèse de dopamine qui est très

diminuée dans la phase d'épuisement. Il s'ensuit un cercle vicieux du stress car la baisse des NT diminue la capacité de gestion du stress qui lui-même augmente. Par ailleurs, le stress inhibe le circuit de la récompense car il faut privilégier la survie [2].

### 3. Déficit de synthèse

#### >>> Par absence de cofacteurs (fig. 1-3)

La synthèse de la dopamine nécessite de nombreux cofacteurs. Il faut en effet un statut optimal en fer, cuivre, zinc, magnésium (Mg), en vitamines B et C. Dans le cas d'un stress chronique mal géré, le cortisol favorise une fuite urinaire du Mg, ce qui augmente la vulnérabilité au stress : c'est le cercle vicieux du stress. Ce Mg est nécessaire au stockage vésiculaire des NT dans les neurones. La conduction électrique fait intervenir des pompes  $Na^+/K^+$  ATPase magnésium-dépendantes. Par ailleurs, la libération des NT est liée à une bonne fluidité membranaire grâce à une bicouche phospholipidique riche en oméga-3 et à des antioxydants qui jouent un rôle sur l'expression des récepteurs post-synaptiques.

>>> Par excès de cortisol cérébral, lors d'un stress chronique ou répété, il se produira une neuro-inflammation ayant pour conséquence une altération de la structure des neurones avec une diminution du taux de BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) entraînant une diminution des synapses et de la neurogénèse, et par conséquent une diminution des NT.

### 4. Autres situations de détournement de la tyrosine

>>> En cas d'achlorhydrie de l'estomac, le pH n'étant pas assez acide, les protéines sont mal dégradées en peptides et en AA (elles sont mal digérées), ce qui favorise une dysbiose de putréfaction (bacilles gram-) avec des gaz malodorants. La biodisponibilité de la phénylalanine et de la tyrosine s'en trouve alors

diminuée au profit de ces bactéries dysbiotiques.

>>> En cas d'inflammation systémique de bas grade (surpoids, obésité, diabète, pathologies inflammatoires chroniques, fibromyalgie, douleurs chroniques), les cytokines inflammatoires interfèrent sur le transport des précurseurs et sur les récepteurs des neurones.

>>> En cas d'hyperinsulinisme, l'insuline, hormone anabolisante, dévie la tyrosine vers les muscles pour augmenter la synthèse protéique.

C'est ainsi que la tyrosine deviendra conditionnellement essentielle.

## Biologie nutritionnelle et fonctionnelle du cerveau

De nouveaux bilans biologiques permettent d'évaluer les différents axes des NT.

### 1. Le bilan du système nerveux central

Le bilan du système nerveux central évalue le taux des NT, de leurs cofacteurs et de leurs métabolites [5]. Les résultats, sous forme de diagrammes, en une seule page, permettent d'avoir une vue d'ensemble des carences et des mécanismes biochimiques responsables des signes fonctionnels retrouvés à l'interrogatoire.

La **figure 3** illustre le cas d'un patient particulièrement carencé en oméga-3 (**rectangles verts**). Cette carence est associée à des déficits en fer, zinc, sélénium et Mg érythrocytaire, vitamines B9 et B12 provoquant une hyperhomocystéinémie.

>>> De nombreux cofacteurs sont nécessaires à la biosynthèse des neurotransmetteurs

#### ● Profil des acides gras érythrocytaires

Il dépiste une carence en acide gras (AG) oméga-3 ( $\omega$ -3) très fréquente. Le cerveau

## Micronutrition et médecine fonctionnelle

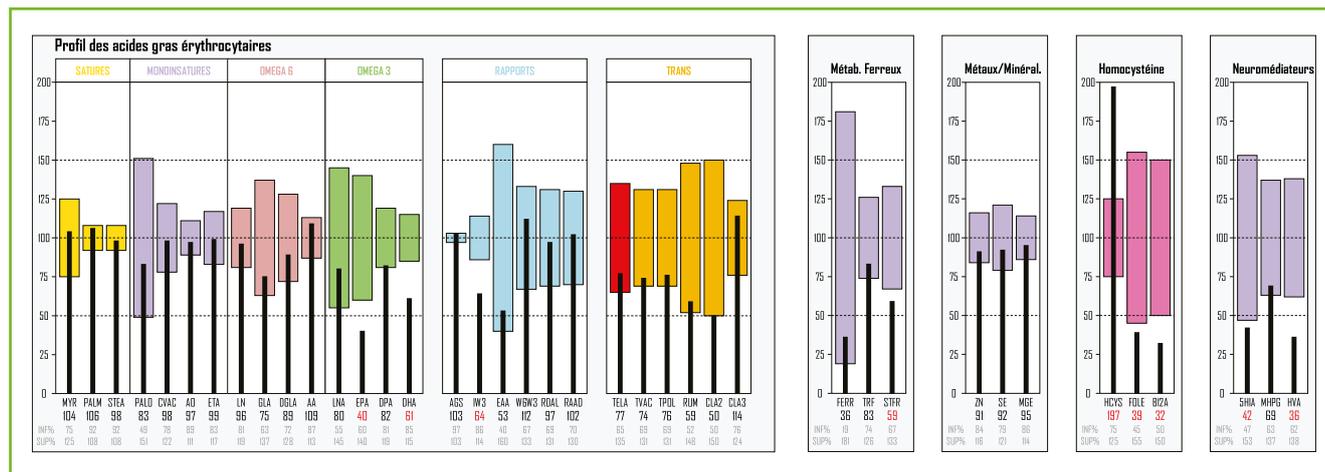


Fig. 3 : Bilan d'investigation préventive du système nerveux central (laboratoire LIMS-MBnext).

est composé à 60 % d'AG, majoritairement des oméga-3, et en particulier de l'acide docosahexaénoïque (DHA). Sa concentration maximale joue un rôle fondamental dans la fluidité membranaire, dans la plasticité neuronale et la régénération neuronale, et dans la transmission du signal nerveux au niveau de la synapse. Par ailleurs, les oméga-3 sont neuroprotecteurs et modulateurs de l'inflammation car ils sont les précurseurs de prostaglandines anti-inflammatoires, de résolvines (médiators de la résolution de l'inflammation) et de neuroprotectines.

### ● Le statut martial

Le fer est le premier micronutriment du cerveau en tant que cofacteur des synthèses et il est nécessaire aux mitochondries neuronales. Or, la carence martiale est très fréquente chez les femmes (à cause de leurs règles). Par ailleurs, les régimes vegan et végétalien accentuent cette carence, car le fer hémérique contenu dans les protéines végétales est moins biodisponible que celui contenu dans les protéines animales.

### ● L'homocystéine

Sa valeur santé doit être de 7 mmol/L. Le stress l'augmente et son élévation est neurotoxique. Elle traduit un cycle

de méthylation altéré par carence en vitamine B9 ou B12 ou par non-fonctionnalité de l'enzyme méthyl-tétrahydrofolate-réductase (MTHFR) dû à un polymorphisme génétique (20 % des Caucasiens). La dégradation des NT avec la COMT est une étape de la méthylation qui nécessite un statut optimal en vitamines B9, B6, B12 et B2.

### ● Le zinc, le sélénium et le Mg érythrocytaire

Ces oligoéléments sont évalués.

### ● Les métabolites urinaires des neuromédiateurs

Ils explorent, entre autres, l'axe dopaminergique avec son catabolite l'acide homovanillique (HVA). Sa diminution traduit un axe dopaminergique diminué.

### 2. Le bilan neuro+ (fig. 4)

Ce bilan des neuromédiateurs et de leurs métabolites permet d'avoir une vue d'ensemble des différents axes dopaminergique, noradrénergique, adrénergique,

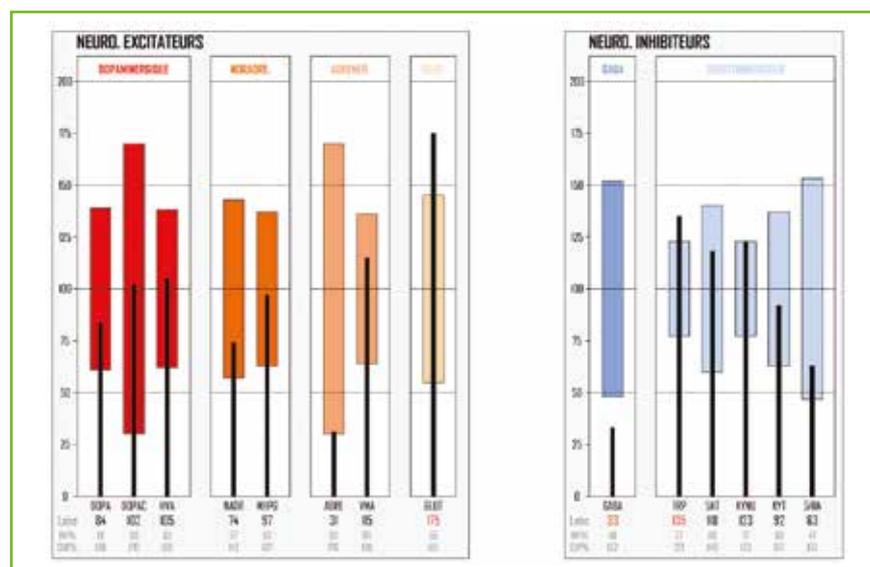


Fig. 4 : Bilan neuro+ (laboratoire LIMS-MBnext).

glutamate, GABA et sérotoninergique. Il est à proposer aux patients anxieux, fatigués, stressés, déprimés, en burn out, ou à ceux qui présentent des troubles comportementaux [6]. Dans cet exemple, la légère carence en dopamine est due à une consommation insuffisante de protéines animales (pas de tyrosine).

### 3. Les métabolites organiques urinaires (MOU) (fig. 5)

Le microbiote intestinal dysbiotique est à l'origine d'une carence des précurseurs des NT.

Les MOU, dénommés aussi *Dysbiose mycose index* [7], constituent le bilan de première intention devant une dysbiose intestinale avec des troubles du transit (alternance diarrhée/constipation, douleurs abdominales, flatulences

avec des gaz nombreux nauséabonds ou non, fatigue, attirance alimentaire pour le sucré).

Les bactéries intestinales en excès émettent des métabolites ayant un cycle entéro-hépto-urinaire. Les recherches permettent d'évaluer l'équilibre entre les différentes catégories: ils révèlent la présence d'une candidose digestive, d'une flore de fermentation et/ou d'une flore de putréfaction.

En cas de candidose, le *Candida albicans* tapisse la muqueuse intestinale en prenant la place des lactobacilles. Il transforme les sucres en alcool avec formation d'acétaldéhyde qui interagit avec la dopamine (dépression, anxiété, peurs, irritabilité, humeur changeante, troubles de la mémoire, manque de concentration).

Si le D-arabinitol est élevé, l'une des conséquences sera une diminution des acides aminés précurseurs (phénylalanine, tyrosine et tryptophane).

D'autres métabolites sont des dérivés du métabolisme de la flore intestinale protéolytique phénylalanine-dépendante (*Clostridium*) ou tyrosine-dépendante (*E. coli*). Par exemple, un taux élevé de 2-OH-phénylpropionate, dérivé du métabolisme de la flore protéolytique tyrosine-dépendante, aura un impact négatif sur la fonctionnalité de la dopamine: en effet, il inhibe la dopa-décarboxylase dont la conséquence sera une augmentation de la L-dopa et une diminution de la dopamine (fig. 1). De même, une élévation du benzoate, obtenu par désamination de la phénylalanine, diminuera la disponibilité de la tyrosine.

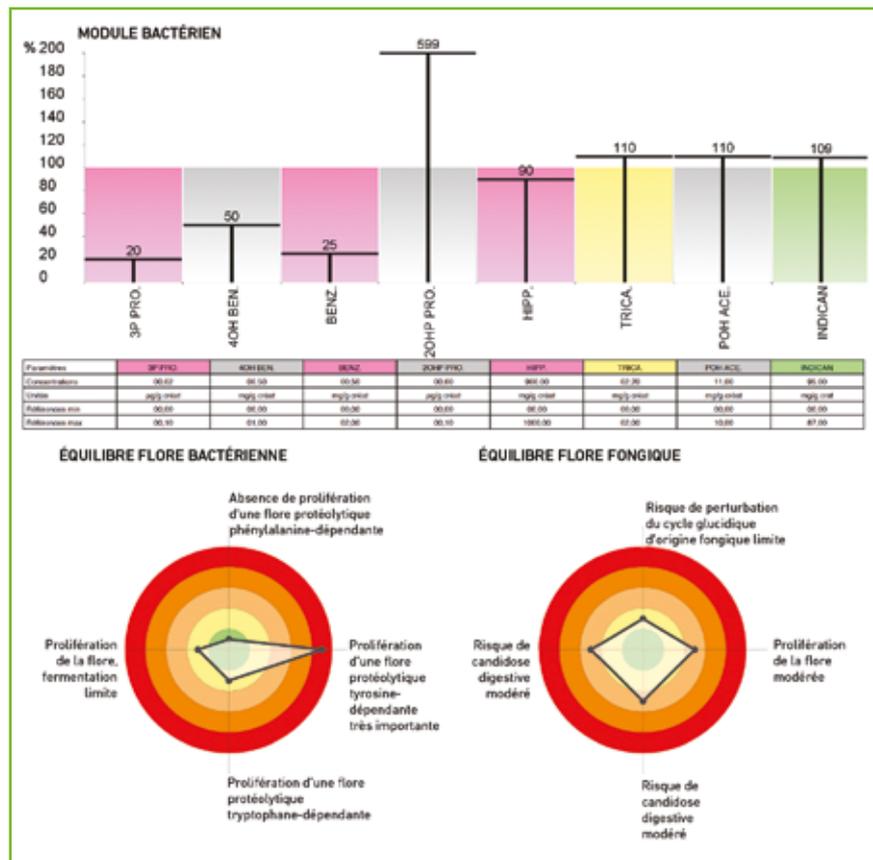


Fig. 5: Module bactérien d'un MOU. Mise en évidence d'une flore protéolytique tyrosine dépendante (laboratoire Bioavenir, Metz).

### En pratique: comment augmenter sa dopamine ?

Comme vous pouvez le constater, cette carence est multifactorielle. L'histoire clinique du patient, ses symptômes et les bilans biologiques spécifiques permettront d'établir des axes de traitement personnalisés avec une prise en charge globale qui sera plus efficace.

#### 1. Augmenter les apports en précurseurs: la tyrosine

##### >>> Dans l'alimentation

Il convient de privilégier les protéines animales (1 g/kg de poids/jour) en suivant les rythmes biologiques de synthèse des NT: c'est la chrononutrition. La dopamine est synthétisée le matin à 8 h (c'est le "démarreur" de la journée, il faut donc lui apporter les précurseurs et les cofacteurs dès le petit déjeuner [PDJ]).

Le PDJ santé évitera donc les sucres à IG élevé (pain blanc, céréales, miel, confiture, jus de fruit) car ils limitent l'assimilation de la tyrosine, mais un fruit entier avec la pulpe est possible (kiwi). Il com-

## ■ Micronutrition et médecine fonctionnelle

portera des protéines telles que des œufs d'un producteur local bio ou de la filière oméga-3 Bleu-Blanc-Cœur, du jambon cru nature, des blancs de volaille, des petits poissons gras (anchois, sardine, saumon), du fromage à pâte dure (parmesan, comté) et des bonnes graisses (houmous, avocat, purée d'amandes, graines de chia). Il faut s'inspirer des PDJ des pays nordiques ou asiatiques [8-9].

**>>> La supplémentation en tyrosine** est envisagée en cas de déficit profond (alimentation déséquilibrée, régime végétalien) : 1 à 2 g le matin à jeun pendant 1 mois, pas plus. Elle est contre-indiquée en cas d'hyperthyroïdie.

### 2. L'apport en magnésium est indispensable

On ne le stocke pas, il faut donc en prendre matin et soir au cours du repas (AJR : 400 mg/j).

### 3. Traiter l'axe intestin-cerveau

En cas d'hyperperméabilité intestinale, on optera pour la glutamine (3 g/j) et les cofacteurs de la cicatrisation (zinc, polyphénols [curcuma] et vitamine D). En cas de dysbiose, on privilégiera les pré- et probiotiques ayant un profil anti-inflammatoire [2].

### 4. Diminuer le catabolisme des NT

La COMT est inhibée par une plante adaptogène : la rhodiole [8]. La MAO-B est inhibée par le *mucuna pruriens* et la rhodiole.

### 5. Optimiser la méthylation

Il convient d'optimiser la méthylation par un apport de vitamines B6, B9, B12, choline et bétaïne.

### 6. Augmenter les AG oméga-3

Dans l'alimentation : les huiles oméga-3 (2 à 3 cuillères à soupe par jour d'un mélange d'huile colza-olive ou colza-noix) et les poissons gras 3 fois/semaine (anchois, sardines, maquereaux, saumon).

En supplémentation : oméga-3 EPA/DHA : 200 à 600 mg/j.

### 7. Soutenir les mitochondries et limiter le stress oxydatif

Il existe des compléments alimentaires qui comportent tous les nutriments nécessaires pour optimiser les mitochondries neuronales.

### 8. Apporter les cofacteurs

En cas de besoin, on veillera aux apports en fer, zinc, cuivre et vitamine D.

### 9. Conseils d'hygiène de vie

Il est important de reprendre le sport, qui permet une libération de dopamine après 20 minutes d'exercice. De même, il est indispensable d'avoir un sommeil de bonne qualité. Pratiquer la relaxation, la méditation, la cohérence cardiaque et écouter de la musique sont également bénéfiques.

## ■ Conclusion

Faire un diagnostic de carence en dopamine devant des signes cliniques évocateurs est une chose, l'évaluer sur le plan biologique en est une autre. Mais conseiller une alimentation riche en tyrosine ne suffira pas car la compréhension des nombreux mécanismes à l'origine de cette carence nécessite une approche

plus globale et intégrative de la médecine. Puisse cet article vous apporter un éclairage dans les différents mécanismes afin d'optimiser la prise en charge de vos patients stressés, fatigués et démotivés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. SREEDEVI K. Dopamine dynamics in dermatology and behaviour Science. *J Addict Sci*, 2020;6:34-36.
2. RICHÉ D. Comment le microbiote gouverne notre cerveau. Le cerveau, un deuxième intestin. *De Boeck Supérieur*, 2021.
3. RICHÉ D. Micronutrition, santé et performance. *De Boeck Supérieur*, 2008.
4. RICHÉ D. Épinutrition du sportif. *De Boeck Supérieur*, 2017.
5. <https://lims-mbnnext.be>. Biologie préventive. Fiche BIP Système nerveux central.
6. <https://lims-mbnnext.be>. Biologie préventive. Fiche BIP Neuro +
7. <https://lims-mbnnext.be>. Biologie préventive. Fiche Dysbiose Mycose Index.
8. <https://www.iedm.asso.fr> (Institut européen de diététique et micronutrition). La fonction cerveau. E-learning : 4 vidéos.
9. <https://www.iedm.asso.fr> (Institut européen de diététique et micronutrition). Échos de la micronutrition n°63. L'assiette anti-stress.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.