

I Micronutrition et médecine fonctionnelle

Déficit en sérotonine : avez-vous des pulsions sucrées en fin de journée ?



S. BÉCHAUX
Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

La sérotonine est un neurotransmetteur considéré comme une neurohormone. C'est l'hormone du bonheur qui procure détente et sérénité, avec une régulation positive de l'humeur. Elle permet l'apprentissage de la mémoire et la gestion de la douleur. Mais c'est aussi "un frein" avec une inhibition de l'action par rapport à la dopamine, qui est "le démarreur" avec l'initiation de l'action [1].

De nombreuses dermatoses sont aggravées par le stress (acné, dermatite séborrhéique, psoriasis, rosacée, urticaire, prurigo nodulaire, chute de cheveux...), pendant que la dermatose elle-même majore le stress. C'est un cercle vicieux pour lequel la médecine nutritionnelle et fonctionnelle apporte des solutions efficaces, à condition de comprendre à la fois les mécanismes qui détournent le tryptophane (Trp), précurseur de la sérotonine, vers d'autres voies métaboliques et les multiples carences fonction-

nelles qui sont à l'origine de ce déficit en sérotonine, si fréquent de nos jours. Une prise en charge existe pour aider nos patients en *burn out* ou en dépression.

■ Sérotonine : biochimie et rôles

1. Rappels biochimiques

>>> Biosynthèse

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur (NT) inhibiteur qui fait partie des indolamines. Elle est elle-même le précurseur de la mélatonine.

Elle est synthétisée à 95 % par les cellules entérochromaffines de l'intestin et les neurones sérotoninergiques à partir du Trp, acide aminé (AA) essentiel apporté par les protéines de l'alimentation. Le Trp représente 1 % des AA, il est rare et fragile. Une fois dans le sang, la sérotonine peut être stockée dans les plaquettes, dans lesquelles se trouvent des niveaux élevés de transporteur de la sérotonine (SERT). Le SERT absorbe la 5-HT dans les cellules, où elle peut être stockée ou dégradée. La fonction SERT est la clé pour réguler la disponibilité de la 5-HT et par conséquent sa signalisation. Seul le Trp passe la barrière hématoencéphalique (BHE) pour fabriquer 5 % de la sérotonine dans le cerveau [2-4].

Le Trp se transforme, sous l'action de la tryptophane hydroxylase, en 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Cette enzyme est inductible : sa production est liée, de façon proportionnelle, à l'apport de Trp. Elle nécessite comme cofacteurs

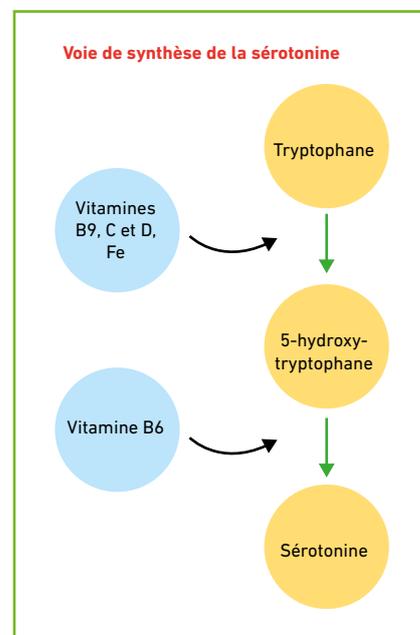


Fig. 1 : Synthèse de la sérotonine.

de l'oxygène, du fer, du cuivre et les vitamines B3, B9, C et D (**fig. 1**). Ensuite, le 5-HTP se transforme en sérotonine sous l'action d'une décarboxylase des AA aromatiques, qui nécessite des vitamines B6, B2, du magnésium et du zinc. Elle active des neurones postsynaptiques sérotoninergiques, inhibiteurs. La famille des récepteurs au 5-HT sont au nombre de 7 avec des sous-types (5-HT1-7). Puis une réaction de méthylation intervient (transfert d'un groupement méthyl CH3) pour la synthèse de la mélatonine dans la glande pinéale, en présence de méthionine et de vitamines B6, B9 et B12.

>>> Dégradation

Sous l'action d'une monoamine oxydase de type A (MAO-A), la sérotonine se transforme en acide 5-hydroxyindo-

lacétique (5-HIAA) dont 90 % seront recapturés par le neurone présynaptique, les 10 % restants étant éliminés dans les urines.

2. Rôles de la sérotonine

C'est l'hormone du bonheur, impliquée dans l'humeur et la mémoire, dans la régulation du comportement, dans l'équilibre émotionnel et les pulsions. Elle participe à l'interruption de l'action, aux circuits d'évitement (punition, douleur, souffrance), à la thermorégulation, à la faim/satiété, à la régulation du cycle veille/sommeil ; elle induit le sommeil en tant que précurseur de la mélatonine. Ainsi, lors d'un déficit en sérotonine, des troubles de l'endormissement et du sommeil seront présents car la mélatonine ne pourra pas être synthétisée en quantité suffisante au moment de l'interruption de la lumière [3].

Par ailleurs, la sérotonine intervient dans les fonctions respiratoire, vasculaire et immunitaire comme médiateur. Sur le plan digestif, c'est un modulateur de la sécrétion gastro-intestinale et de l'absorption [4].

3. Dépression

La dépression, la démence et l'anxiété sont liées à des anomalies fonctionnelles des neurones sérotoninergiques. La dépression est actuellement reconnue comme une neuro-inflammation médiée par des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF alpha) de la microglie qui altèrent l'activité des NT [5]. La sérotonine aurait un rôle important dans le maintien de la microglie dans un état de repos, de surveillance et anti-inflammatoire.

À noter : pour que les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine fonctionnent, il faut avoir un taux de vitamine B9 optimal, de la sérotonine dans les vésicules présynaptiques et des membranes cellulaires fluides (grâce à une teneur en oméga-3 optimale).

Signes cliniques évocateurs de déficit

Des questionnaires de symptômes à remplir par le patient permettent d'évaluer ce qu'il ressent de manière subjective : êtes-vous irritable, impatient, agressif, dépressif, susceptible, d'humeur changeante ? Êtes-vous attiré par le sucré ou le chocolat en fin de journée ? Avez-vous des comportements addictifs (tabac, alcool, grignotage, sport intensif, achats compulsifs) ? Avez-vous des difficultés d'endormissement ? Êtes-vous vulnérable au stress ? Autant de questions qui vous mettront sur la voie d'un déficit clinique en sérotonine [6].

1. Déficit en sérotonine

Le déficit est associé à la tristesse, voire à la dépression et au mal-être avec tendance à l'irritabilité en fin de journée, à des troubles de l'humeur jusqu'à la colère et à l'agressivité, à de l'impatience, à des difficultés à prendre du recul, à une intolérance à la frustration, à des

tendances addictives avec des compulsions sucrées en fin d'après-midi et à une baisse des compétences cognitives. Des taux très bas en 5-HT sont associés aux formes violentes de suicide [2].

Ce déficit impacte la synthèse de la mélatonine. Sont souvent associées des difficultés à l'endormissement et les insomnies de début de nuit (2-3 h du matin).

2. Excès de sérotonine

En cas d'excès, on constate une perte de joie de vivre, de l'initiative, un frein à l'action, une tendance au surcontrôle en cas de *burn out*, la peur de mal faire, de l'échec, de l'anxiété, une confusion, une inquiétude avec des troubles phobiques et de panique, des pulsions alimentaires, de la boulimie, des idées obsessionnelles et compulsives, une asthénie et enfin des céphalées. De plus, il existe une interdépendance entre les NT (dopamine, noradrénaline et sérotonine) : tout déficit d'un des NT aura des répercussions sur l'humeur (**fig. 2**).

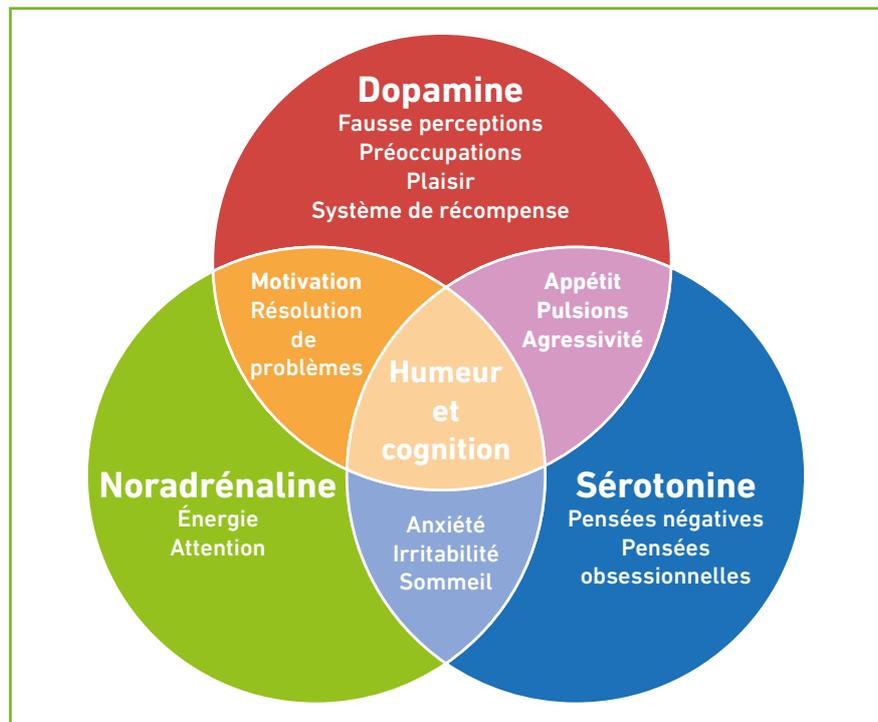


Fig. 2 : Interdépendance des neuromédiateurs.

Micronutrition et médecine fonctionnelle

Origines d'un déficit en sérotonine

1. Déficit en précurseurs métaboliques

>>> Lié à une carence d'apport en Trp

Par une alimentation déséquilibrée, un régime végétalien ou végan (voir plus loin les sources alimentaires).

>>> Pour le passage de la barrière intestinale

L'assimilation est diminuée s'il y a une carence en Trp, fer, magnésium et acides gras polyinsaturés oméga-3.

>>> Pour le passage de la barrière hématoencéphalique

La sérotonine ne passe pas la BHE : sa synthèse dans le cerveau dépend de la quantité de Trp qui y pénètre. Pour augmenter la biodisponibilité du Trp dans le cerveau, il faut accompagner les protéines du matin de glucides à indice glycémique (IG) bas. En effet, l'insuline sécrétée à très faible dose va permettre l'entrée des 19 autres AA dans les mus-

cles, laissant le Trp dans le sang qui pourra alors pénétrer seul dans le cerveau pour être transformé en sérotonine à forte concentration [3]. Par ailleurs, des acides aminés neutres (AAN : phénylalanine, tyrosine, leucine, valine et isoleucine) sont aussi en compétition au niveau de la BHE car ils ont le même transporteur. L'idéal est d'avoir un bon rapport Trp/AAN (ce que l'on trouve dans la lactoglobuline ou petit-lait *Pro Whey*).

2. Déficit de synthèse

>>> Par carence en cofacteurs

De nombreux cofacteurs sont nécessaires aux réactions enzymatiques pour la synthèse de la sérotonine à partir du Trp : les vitamines B, le magnésium, le fer, le zinc...

>>> Par excès de cortisol cérébral

En cas de stress chronique, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien fait intervenir en parallèle les NT et les hormones. Lors de la phase de résistance, la sérotonine augmente pour faire face et appuyer "sur le frein" mais, lorsque le stress perdure et se chronicise, on rentre

dans la phase d'épuisement. Après une forte augmentation du cortisol pendant le *burn in*, survient le *burn out* avec les glandes surrénales épuisées, ayant pour conséquences une baisse du cortisol, du magnésium, de la dopamine et de la sérotonine (**fig. 3**).

3. Autres situations de détournement du Trp

>>> En cas d'hypochlorhydrie

L'acide chlorhydrique de l'estomac permet d'activer la pepsine en pepsinogène. En cas d'hypochlorhydrie, la source de Trp est diminuée car les polypeptides ne pourront pas être hydrolysés en AA par le pepsinogène.

>>> En cas d'inflammation systémique de bas grade

Les cytokines inflammatoires dévient le Trp par l'activation d'une enzyme, l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO), qui convertit le Trp en kynurénine puis en acide quinolinique, un antagoniste du récepteur NMDA (**fig. 4**). Cela réduit la biodisponibilité du Trp pour la synthèse

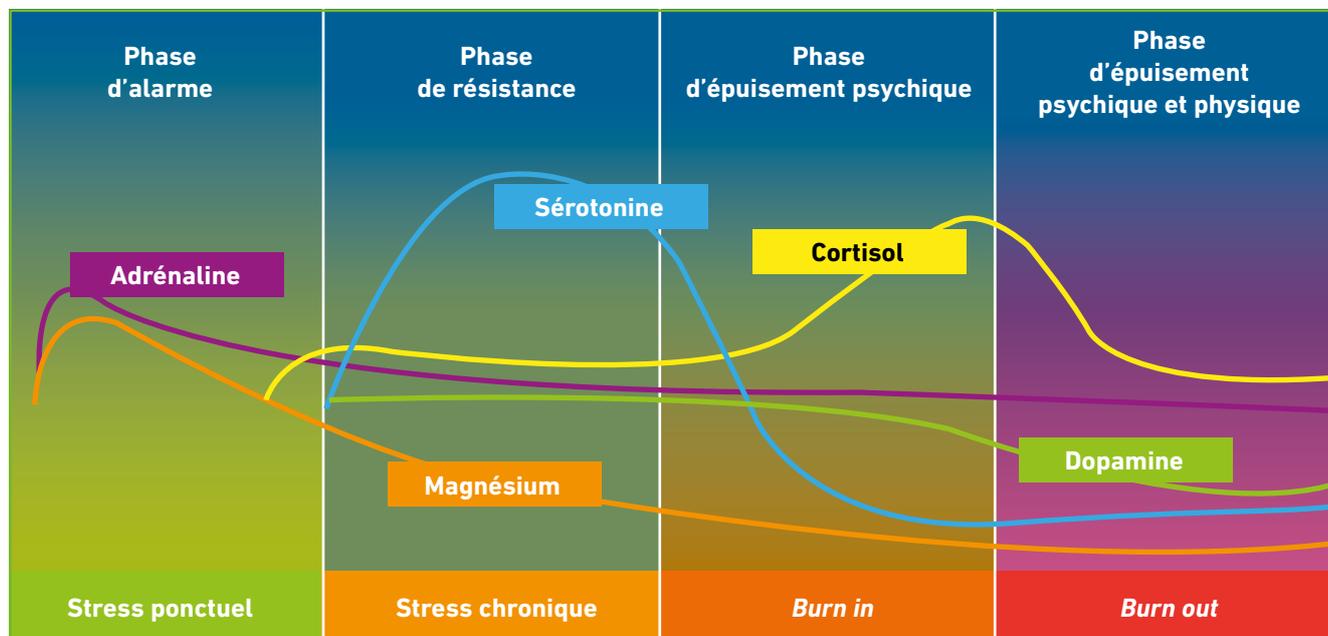


Fig. 3 : Les différentes phases du stress (source : pileje.fr).

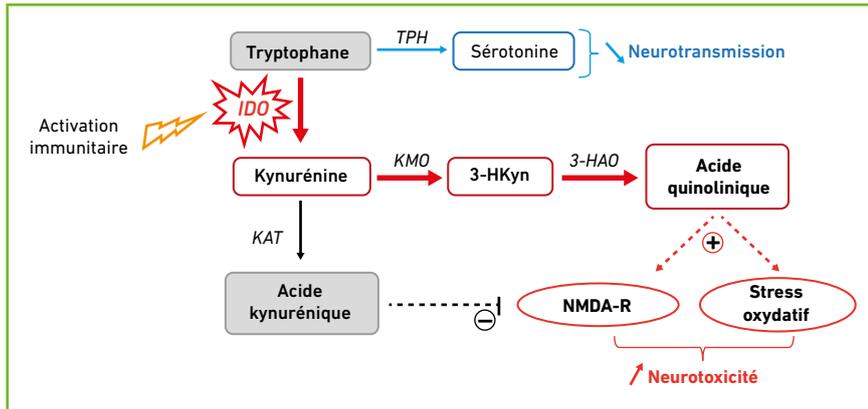


Fig. 4: Action de l'enzyme IDO en présence d'une inflammation [8].

de la sérotonine et la neurotransmission. Les conséquences sont les troubles cognitifs, la dépression, la démotivation, mais aussi les douleurs articulaires, voire la fibromyalgie. L'apport de vitamine B3 permet d'éviter cette voie des kynurénines au profit de la synthèse de la 5-HT cérébrale [5, 7, 8].

>>> Pour la synthèse de vitamine B3

La vitamine B3 ou niacine est nécessaire à la détoxification hépatique. En cas de déficit de celle-ci, le Trp sera dévié pour sa synthèse devenue prioritaire et sa biodisponibilité sera donc moindre pour la synthèse de sérotonine.

Biologie nutritionnelle et fonctionnelle du cerveau

De nouveaux bilans de biologie fonctionnelle sont apparus : ils mettent en évidence les déficits en NT ainsi que les carences en nutriments nécessaires à leur synthèse [9-10].

1. Bilan du système nerveux central

Il comporte :

- un profil des acides gras érythrocytaires (importance des acides gras oméga-3 dans la composition de la bicouche phospholipidique des membranes neuronales) ;
- une ferritine qui évalue la réserve en fer nécessaire à la synthèse du 5-HTP ;

- l'homocystéine, la vitamine B9 érythrocytaire et la B12 active nécessaires à une méthylation optimale ;
- le zinc et le magnésium érythrocytaire qui sont des cofacteurs indispensables ;
- les métabolites urinaires des NT seront le reflet des axes dopaminergique et sérotoninergique du cerveau (nous l'avons déjà détaillé dans le précédent article sur la dopamine) [1].

2. Bilan des neuromédiateurs Neuro+ [9]

Dans l'exemple clinique présenté dans la figure 5, le bilan Neuro + a été demandé

chez une étudiante en burn out qui présentait une perlèche bilatérale chronique, résistante aux traitements locaux dermatologiques.

Ce bilan montre d'un côté les neurotransmetteurs excitateurs (en rouge et orange), avec un axe dopaminergique conservé mais un effondrement de la noradrénaline et de l'adrénaline lié à un burn out, et de l'autre côté les neurotransmetteurs inhibiteurs (en bleu), avec un taux de GABA effondré par carence en vitamine B6. En effet, la vitamine B6 est le cofacteur de la glutamate décarboxylase qui transforme le glutamate en GABA. Les taux de Trp et 5-HT sont dans des valeurs hautes. Le taux des kynurénines est anormalement élevé à cause d'une inflammation intestinale (candidose digestive) entraînant des troubles de l'humeur, de la fatigue, de l'irritabilité et des troubles du cycle veille/sommeil. Le rapport kynurénine/tryptophane est par conséquent élevé. Pour mémoire, les kynurénines sont neurotoxiques.

Le taux de 5-HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique), produit de dégradation de la sérotonine, est aussi élevé à cause d'une production intestinale augmentée

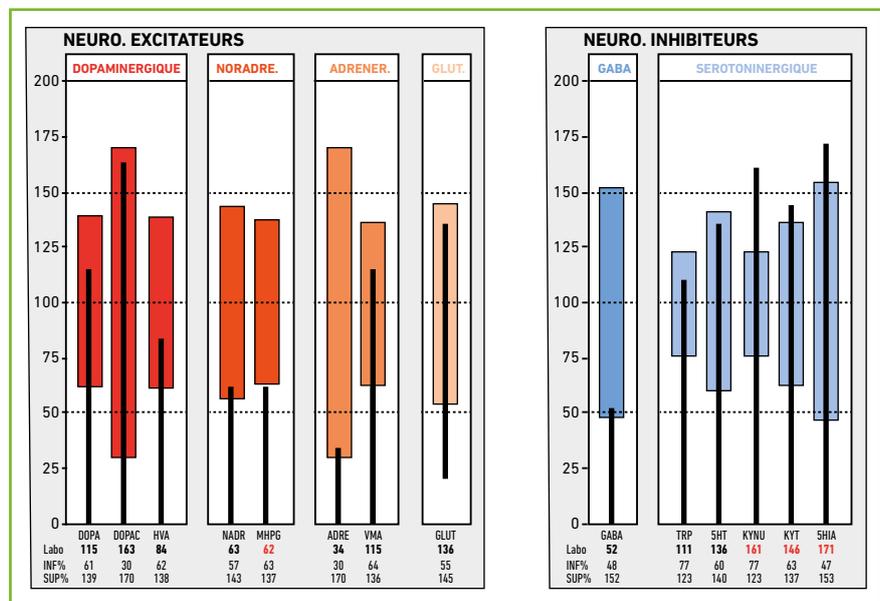


Fig. 5: Bilan d'investigation préventive Neuro+ [9].

I Micronutrition et médecine fonctionnelle

suite à l'état inflammatoire intestinal. Le traitement de la candidose digestive *per os* (nystatine), la prise en charge des carences fonctionnelles, un changement d'alimentation (anti-inflammatoire, hypotoxique), de mode de vie et une supplémentation adéquate sont venus à bout de cette perlèche résistante.

3. Les métabolites organiques urinaires (MOU)

Les MOU, dosés dans les urines, sont des métabolites issus du microbiote, des champignons et des levures intestinales, et sont donc un reflet indirect de leur présence en quantité anormale. Ils permettent de dépister une candidose, une flore de fermentation et/ou une flore de putréfaction, voire les 3 associées. S'il existe une dysbiose de fermentation avec une prolifération de bactéries Gram -, elle va transformer le Trp en indican, que l'on retrouve dans ce dosage. La synthèse de la sérotonine sera détournée au profit de cette flore protéolytique tryptophane-dépendante.

En pratique : comment augmenter la sérotonine ?

>>> Augmenter les apports en précurseurs

● Sources alimentaires de Trp

La viande, le poisson, la volaille, le lait cru, les œufs, les bananes, le cacao, les noix, les graines et l'avoine sont de bonnes sources. Les nutriments issus de ces aliments seront biodisponibles à condition d'avoir une mastication correcte (20 mastications par bouchée), un taux d'acide chlorhydrique dans l'estomac suffisant (absent en cas de stress), des enzymes pancréatiques en quantité suffisante et une absorption intestinale optimale grâce à un microbiote sain.

● Chronobiologie alimentaire

La chronobiologie alimentaire est essentielle pour favoriser la synthèse de la

sérotonine tout au long de la journée, ce qui nous prépare à un sommeil en qualité et en quantité suffisante [3].

Pour le petit-déjeuner (PDJ), il est important d'éviter les sucres à IG élevé avant 13 h. Il faut un PDJ protéiné riche en AA divers (œufs de la filière Bleu-Blanc-Cœur enrichis en oméga-3, oléagineux, volaille, jambon maigre cru nature, fromage de brebis, parmesan...). C'est l'insuline à faible dose, sécrétée par le pancréas au réveil, qui va permettre de faire pénétrer 19 des 20 AA vers les muscles pour la synthèse d'énergie. Le Trp, qui est le 20^e AA, sera dirigé vers le cerveau pour être transformé très rapidement en sérotonine à très forte doses. Le PDJ à la française avec sa baguette (qui génère des corps de Maillard) et la confiture (sucre à IG élevé) n'est pas du tout adapté à la physiologie de nos neurotransmetteurs !

Au déjeuner, le repas devrait comporter des protéines, un peu de glucides lents et beaucoup de légumes avec un dessert sucré.

Au goûter, il faut encore apporter du Trp pour favoriser la synthèse de la sérotonine à 17 h. À nouveau, pour favoriser la pénétration du Trp dans le cerveau, il faut associer du gras au sucre (par exemple fruit + chocolat noir ou oléagineux...).

Au dîner, le repas doit être léger, composé de légumes cuits et riches en glucides à index glycémique bas (éviter les protéines qui augmentent la vigilance). Les légumes et les fruits crus ne sont pas recommandés après 20 h, car il existe un ralentissement du péristaltisme intestinal selon les rythmes chronobiologiques : ils favoriseront une flore de fermentation [3]... Ainsi, cette chrono-alimentation favorise, en début de soirée, la production d'une grande quantité de sérotonine dans le cerveau et proportionnellement sa transformation en mélatonine dès que l'on aura éteint la lumière pour s'endormir (idéalement à 22 h 30 !).

Supplémentation avec :

- des extraits de graines de griffonia : une plante riche en 5-HTP qui aidera l'organisme à fabriquer la sérotonine ;
- du safran, dont le safranal favorise la recapture de la sérotonine.

● Attention !

Ne jamais prescrire du tryptophane seul car, en l'absence de compétition avec les autres AA, il se retrouvera en forte concentration et, en présence de l'enzyme IDO, l'organisme sera incapable de le transformer en sérotonine mais le transformera en kynurénines, neurotoxiques [3].

>>> **L'apport en magnésium**, sous forme de bisglycinate ou de glycérophosphate, est indispensable pour le stockage vésiculaire des NT dans les neurones et comme cofacteur, en cas de fatigue et de *burn out*. Il doit être associé à la vitamine B6.

>>> **Obtenir un microbiote intestinal sain** : traiter la dysbiose intestinale, l'hyperperméabilité intestinale, l'inflammation chronique et la constipation [2].

>>> **Optimiser la méthylation** par un apport alimentaire en S-adenosylméthionine et vitamines B méthylées.

>>> **Augmenter l'apport en oméga-3** (petits poissons gras, huile de lin, de colza, de noix, de cameline), garder l'huile d'olive (oméga-9). La supplémentation en oméga-3 marins à forte dose a un effet antidépresseur en diminuant l'expression de l'enzyme IDO et en augmentant le taux de 5-HT dans l'hippocampe [7].

>>> **Soutenir les mitochondries** et limiter le stress oxydatif (micronutriments mitochondriaux et antioxydants).

>>> **Apporter les cofacteurs** par une alimentation brute, variée, riche en végétaux, de type flexitarien avec des légumes, des fruits frais colorés et de saison, des légumineuses, des céréales complètes, des fruits de mer, des crustacés.

>>> **Limiter les aliments ultratransformés**, les graisses saturées, les matières grasses laitières, le gluten.

>>> **Réduire la charge glycémique** en limitant les aliments à IG élevé, les sucres cachés, le pain blanc, les céréales raffinées ou sucrées, les sodas, les bonbons... Veiller à avoir une glycémie stable car le glucose est le carburant du cerveau. Idéalement, l'apport de sucres doit se faire entre 13 et 19 h.

>>> **Prescription de mélatonine** : pour une bonne qualité de sommeil, on pourra prescrire de la mélatonine au début de la prise en charge, qui sera très utile pour permettre de retrouver un sommeil réparateur. Elle existe sous forme standard, surtout pour favoriser l'endormissement, et sous forme à libération prolongée qui permettra une meilleure qualité de sommeil tout au long de la nuit en cas d'insomnies. La dose délivrée sans ordonnance est de 1,9 mg. Elle peut être prescrite en préparation magistrale, ce qui permet d'augmenter la dose en fonction de chacun.

>>> **Conseils d'hygiène de vie** : gestion du stress (relaxation, massages, méditation, cohérence cardiaque, yoga...), gestion du sommeil, activité physique régulière avec une remise en mouvement

et une bonne respiration pour un apport suffisant en oxygène.

■ Conclusion

Vouloir corriger un déficit en sérotonine demande d'avoir une vue d'ensemble sur tous les nutriments nécessaires à la biochimie du cerveau et de connaître les mécanismes pouvant détourner le Trp de la synthèse de ce NT. Cette prise en charge nutritionnelle et fonctionnelle bien conduite permettra au patient de ne plus avoir de pulsions sucrées en fin de journée et de retrouver sa bonne humeur, sa sérénité et une bien meilleure qualité et quantité de sommeil.

BIBLIOGRAPHIE

1. BÉCHAUX S. La dopamine, c'est "l'envie d'avoir envie"! *Réalités Thérapeutiques en Dermatologie Vénérologie*, 2022; 307:51-57.
2. GROS M, GROS B, MESONERO JE *et al.* Neurotransmitter dysfunction in irritable bowel syndrome: emerging approaches for management. *J Clin Med*, 2021;10:3429.
3. DAVID P. Les dernières solutions autour des problématiques de sommeil. Webinar février 2022. energetica.com
4. BREDON S. Effets psychopharmacologiques et physiologiques des neurotransmetteurs. Webinar octobre 2021. energetica.com
5. M. MAES, LEONARD BE, MYINT AM *et al.* The new 5-HT hypothesis cell mediated activation induces indoleamine-2,3- dioxygenase wich leads to lower plasma tryptophan and increased synthesis of detrimental tryptophan catabolits (TRYCATs), both of wich contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011;35:702-721.
6. Questionnaire évaluation système nerveux central. www.bionutrics.fr
7. CARABELLI B, DELATTRE AM, WALTRICK APF *et al.* Fish-oil supplementation decreases indoleamine-2,3- dioxygenase expression and increases hippocampal serotonin levels in the LPS depression model. *Behav Brain Res*, 2020;390:112675.
8. CASTANON N, LUHESHI G, LAYÉ S. Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. *Front Neurosci*, 2015;9:229.
9. Professionnels. Bilan d'investigation préventive: BIP Neuro+. lims-mbnnext.be
10. Bilan des neurotransmetteurs. Webinar, novembre 2021. www.laboratoirebarbier.bio

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