

LES ACIDES GRAS OMÉGA-3 EN PSYCHIATRIE : HUMEUR, COMPORTEMENT, STRESS, DÉPRESSION, DÉMENCE ET VIEILLISSEMENT

Dietary omega-3 fatty acids and psychiatry: mood, behaviour, stress, depression, dementia and aging

J.-M. BOURRE

Membre de l'Académie de Médecine. INSERM Neuro-pharmaco-nutrition. Hôpital Fernand Widal, 200 rue du Faubourg Saint Denis. 75745 Paris cedex 10.
Mail : jean-marie.bourre@fwidal.inserm.fr; Téléphone : 01 40 05 43 39; Télécopie : 01 40 34 40 64

Résumé : Etant donné les fortes teneurs en acides gras poly-insaturés oméga-3 dans le cerveau, il est donc normal qu'ils soient impliqués dans la biochimie de l'organe (donc sa physiologie et par conséquent son fonctionnement) et, de ce fait, qu'ils soient évoqués dans certaines maladies psychiatriques, ainsi d'ailleurs que le déclin cognitif associé au vieillissement. Leur déficit peut freiner le bon renouvellement des membranes et donc accélérer le vieillissement cérébral ; toutefois, les rôles respectifs de la composante vasculaire d'une part (sur laquelle les oméga-3 sont actifs) et du parenchyme cérébral lui-même d'autre part, ne sont pas encore clairement définis. Les acides gras oméga-3 alimentaires pourraient participer à la prévention de certaines affections, dont la dépression mais aussi la démence, notamment celle de la maladie d'Alzheimer. Leur implication directe dans la dépression majeure, le trouble bipolaire (la maladie manico-dépressive) et la schizophrénie n'est pas encore démontrée. Bien que les acides gras oméga-3 puissent sembler efficaces dans la prévention de certaines formes de stress, leur rôle comme régulateur de l'humeur et de la libido est sujet à discussion chez le modèle animal comme chez l'homme, faute de preuves expérimentales. Leur rôle dans certaines maladies comme la dyslexie et l'autisme est suspecté. Historiquement, il convient de rappeler que, parmi les acides gras oméga-3, l'ALA a constitué la première démonstration expérimentale de l'effet de substances alimentaires, à destinée structurale, sur la structure et la fonction du cerveau : d'abord, en culture de cellules de cerveau dissocié, ensuite in vivo, sur les cellules du cerveau, enfin sur des paramètres physico-chimiques, biochimiques, physiologiques neuro-sensoriaux et comportementaux. En conséquence, il a été montré que la nature des acides gras poly-insaturés (en particulier oméga-3) trouvés dans les laits adaptés pour nourrissons (prématurés comme nés à terme) conditionnait les capacités visuelles et cérébrales, y compris intellectuelles. Il convient de noter que, pour ce qui concerne l'intervention des acides gras oméga-3 en psychiatrie, la plupart des résultats obtenus portent sur la prévention par la consommation de poisson gras (notamment de dépression, de démence et de maladie bipolaire). La principale caractéristique de ces poissons gras est d'être riches en oméga-3, mais d'autres composants peuvent également être responsables d'effets favorables (iode dont l'impact sur le cerveau est considérable, sélénium, entre autres). Par des essais cliniques rigoureux, il reste encore à apporter la preuve incontestable de l'efficacité de la prescription de gélules contenant ces oméga-3 sous forme d'huile de chair de poisson. Il en est de même de la prescription d'oméga-3 purifiés, généralement sous forme d'esters éthyliques, qui ne repose encore que sur beaucoup trop peu d'expérimentations ou d'essais cliniques crédible en psychiatrie. En pratique alimentaire, l'insuffisance nutritionnelle d'apport en acide alpha-linolénique (ALA, chef de la famille oméga-3) dans l'alimentation actuelle des français nécessiterait un ré-examen des habitudes alimentaires, dont l'objectif est de sélectionner les aliments réellement riches en ALA, notamment les huiles de colza et de noix ; ainsi que les poissons gras pour les autres acides gras oméga-3, EPA et DHA.

Introduction

Pour ce qui concerne les définitions, il est utile de rappeler que les acides gras oméga-3 constituent une famille dont le premier élément est l'acide alpha-linolénique indispensable, c'est-à-dire obligatoirement d'origine alimentaire pour l'homme qui ne sait pas le synthétiser (ALA, 18:3 oméga-3, principalement trouvé dans le règne végétal). Les autres éléments, élaborés à partir de l'ALA, sont constitués de chaînes carbonées plus longues et plus insaturées, principalement présentes dans le monde animal, les principaux étant l'EPA (acide eicosapentaénoïque, dit timnodonique, 20:5 oméga-3) et le DHA (acide docosahéxaénoïque, dit cervonique, 22:6 oméga-3). Ils sont l'objet d'un intérêt considérable, dépassant celui du corps médical et celui de la diététique, au point d'être utilisés à des fins de publicité. De multiples gélules et capsules sont mises sur le marché de la para-pharmacie comme complément alimentaire ; avec, très récemment, des visées sur le fonctionnement cérébral de l'adulte.

Depuis de nombreuses années, les oméga-3 ont été mis en avant pour la prévention et le traitement des maladies cardio-vasculaires notamment ischémiques ; l'huile de chair de poisson (riche en EPA et en DHA) constitue un médicament (figurant au dictionnaire Vidal par exemple, dont l'AMM date de 1987, confirmée en 1997) dont l'indication principale est la réduction de l'hypertriglycéridémie. Des centaines de travaux ont été publiés dans le domaine cardio-vasculaire. D'autre part les acides gras oméga-3 ont été valorisés à travers leur caractère indispensable dans la construction, le fonctionnement et le maintien des structures cérébrales. La majorité des lipides de cet organe, en particulier les phospholipides, participent aux structures des membranes biologiques ; ils ne sont utilisés en aucun cas à des fins énergétiques. Ces phospholipides sont formés d'acides gras ; environ 1/3 des acides gras cérébraux sont poly-insaturés. Parmi ceux-ci, approximativement 1/3 (avec des variations selon les régions cérébrales) sont issus de la famille oméga-3. Les acides gras oméga-3 sont donc à prendre sérieusement en compte dans le cadre du cerveau, et des ses fonctions supérieures (1). En fait, historiquement, parmi les acides gras oméga-3, l'ALA a constitué la première démonstration expérimentale, cohérente et simultanée entre diverses disciplines scientifiques, de l'effet d'une substance alimentaire à destinée structurale sur la structure et la fonction du cerveau. Dans un premier temps, il a été montré que la différenciation et la fonctionnalité de cultures cellulaires

de cerveau dissocié nécessitent non seulement l'ALA, mais aussi les très longues chaînes carbonées oméga-3 et oméga-6 (2). Il a ensuite été démontré que la carence alimentaire en ALA perturbait la composition des membranes des cellules du cerveau, neurones, oligodendrocytes, astrocytes et d'organites comme la myéline et les terminaisons nerveuses (3). Cette carence se traduit par des dérèglements physico-chimiques, induisant des perturbations biochimiques et physiologiques ; elle génère des perturbations neuro-sensorielles et comportementales. Pendant les périodes de gestation et d'allaitement, il existe un effet-dose entre les quantités d'oméga-3 dans l'alimentation et l'accumulation de ces composés dans le cerveau, jusqu'à ce que l'optimum soit atteint, au-delà duquel les excès d'ALA alimentaires n'induisent plus aucun remaniement au niveau des lipides du cerveau (4). En conséquence, la nature des acides gras poly-insaturés (en particulier oméga-3) trouvés dans les laits adaptés pour nourrissons (prématurés comme nés à terme) conditionne leurs capacités visuelles et cérébrales, y compris cognitives et intellectuelles. C'est pourquoi tous les laits adaptés mis sur le marché ces dernières années sont supplémentés en acides gras oméga-3, au minimum avec de l'ALA, voire avec du DHA, en quantités équivalentes pour l'ALA et le DHA à celles du lait de femme, qui en contient naturellement.

Les implications de ces acides parmi les autres acides dans le système nerveux de l'animal et de l'homme au cours de la vie (en particulier du développement et du vieillissement) ont été l'objet de nombreuses études. Elles ont été rappelées dans des revues récentes (5), et ont même fait l'objet de livres grand public (6) dont l'un, très récent, strictement consacré aux oméga-3 (7). Le DHA a certainement joué un rôle important dans l'évolution du cerveau humain (8). L'examen de la bibliographie montre que de multiples expérimentations ont été réalisées sur le cerveau de nombreux modèles animaux, portant sur les conséquences biochimiques, les paramètres physico-chimiques membranaires, les activités enzymatiques et celles de transporteurs, les neuromédiateurs, les données électro-physiologiques et comportementales.

Il semble logique, dans une certaine mesure, que la psychiatrie se soit intéressée aux oméga-3 pour divers motifs. La richesse du cerveau en oméga-3 constitue le premier. Le second constitue la conséquence directe des études réalisées chez les modèles expérimentaux qui ont montré que la carence alimentaire en ALA induit des déficits comportementaux et cognitifs, en

particulier au niveau de l'apprentissage (4, 9-12) de la mémorisation et de l'habitué (13, 14), de réactions à la morphine (15). Cette carence en ALA provoque des perturbations du métabolisme de certains neurotransmetteurs (16, 17). Nombre de déficits peuvent être corrigés par une alimentation adaptée (18, 19-22).

Humeur et stress

Bien que les acides gras oméga-3 soient fréquemment évoqués à ce titre, il n'en reste pas moins vrai que les études référencées, strictement consacrées à l'humeur restent rares en ce qui concerne la relation entre les acides gras de toute nature (notamment oméga-3) et l'humeur. Il est donc pour le moins prématuré d'affirmer que les acides gras oméga-3 modulent l'humeur. Pour un auteur australien, avoir régulièrement des repas normaux (incluant des oméga-3) et prendre un petit-déjeuner consistant améliore l'humeur et les performances cognitives (23). Ces acides gras participent donc davantage à une indispensable hygiène générale de vie, plutôt qu'à l'action de leurs particularités biochimiques. Dans une étude réalisée sur une cohorte Néo-Zélandaise de 4644 sujets âgés de plus de 15 ans, la perception personnelle d'un meilleur état de santé mentale et physique est en proportion de la consommation de poisson, donc d'acides gras oméga-3, de ce fait proposés dans la conclusion du travail comme des stabilisateurs de l'humeur (24). En revanche, en Angleterre, une autre étude montre que la consommation de poissons n'améliore pas l'humeur des personnes non dépressives (25). Les rares essais de traitement de la fatigue chronique sont contradictoires (26).

Concernant le stress, les données sont parcellaires, mais les indications prometteuses. Par exemple, un rapport alimentaire optimal (en fait administré sous forme de capsules formulées à partir d'huiles végétales) oméga-3/oméga-6 (égal à 1/4, pour les acides alpha-linolénique et linoléique) a été défini pour lutter contre le stress. Il protégerait en particulier contre les altérations de l'hippocampe lors des excès de cortisol et de corticostéroïdes (27). Chez l'adulte jeune, l'agressivité est en proportion inverse de la consommation de poisson avec un OR = 0,82 (28). Par ailleurs, le DHA (1,5 à 1,8 g quotidiens de DHA ; apportés par une huile de poisson enrichie en DHA) diminuerait leurs tendances agressives en modulant peut-être le stress (29). A des doses voisines, administrées pendant 2 mois à des personnes âgées de 50 à 60 ans, l'agressivité est diminuée de 30%, mais des doses de 150 mg quotidiennes sont insuffisantes (30) : les ANC français (120 mg quotidiens) sont insuffisants pour produire un effet. L'EPA semble actif dans le traitement de femmes souffrant de troubles de la personnalité (31).

Toxicomanie, autisme et dyslexie

Des résultats préliminaires suggèrent que dans le domaine des toxicomanies, l'implication des oméga-3 (et d'ailleurs aussi des oméga-6) n'est pas à exclure. Car la rechute à la cocaïne est d'autant plus rapide que le sujet est déficitaire en acides gras poly-insaturés (32, 33). L'altération des membranes biologiques de certains neurones cérébraux, pour des causes alimentaires, pourrait induire une plus grande fragilité de certains sujets, par ailleurs déjà éventuellement prédisposés pour d'autres raisons à la toxicomanie. Quoiqu'il en soit, l'état nutritionnel des toxicomanes est très souvent mauvais. Il reste à déterminer dans quelle mesure ils peuvent aggraver leurs pathologies, nuire à l'efficacité du sevrage ou augmenter les rechutes. Cette question est de grande importance, car l'expérimentation animale montre que la carence en acide alpha-linolénique altère les réponses à la morphine (34).

D'une manière générale, les acides gras poly-insaturés, dont les acides gras oméga-3, seraient impliqués dans les maladies du développement cérébral, les déficits d'attention et les hyperactivités, les dyslexies et même l'autisme (35). Ainsi, une étude française a montré une diminution de 23% du DHA dans les phospholipides plasmatiques d'enfants autistes. Le total des acides gras oméga-3 étant diminué de 20%, alors que les acides gras oméga-6 ne sont pas affectés (36) ; une diminution de 70% est aussi trouvée dans les phospholipides des globules rouges (37). L'administration d'EPA (trouvé dans une huile de poisson, à raison de 540 mg/jour pendant 4 semaines) a traité un jeune homme autiste âgé de 11 ans (38). D'autre part, la transduction des signaux en relation avec les phospholipides est normale chez ces malades (39). Chez l'enfant dyslexique, chez les garçons seulement, la sévérité des signes est en proportion du déficit en acides gras poly-insaturés (40). Dans un groupe de 135 adultes (74 hommes et 61 femmes), la dyslexie est accompagnée de signes de déficience en acides gras poly-insaturés (41). Les acides gras semblent occuper une place importante dans les déficits en attention associés à une hyperactivité (42) ; une augmentation de 50% de la dégradation oxydative des acides gras oméga-3 est observée, mais pas de celle des protéines (43). Une étude pilote portant sur 50 enfants montre que la supplémentation en acides gras indispensables (prise quotidienne de 480 mg de DHA, 80 mg d'EPA, de 40 mg d'acide arachidonique, de 96 mg d'acide gamma-linoléique et de 24 mg d'acétate de tocophérol) améliore la symptomatologie (44). Dans une autre étude, la supplémentation avec des acides gras oméga-3, améliore les paramètres sanguins, mais pas les symptômes cliniques des enfants hyperactifs souffrant de déficit d'attention (45).

Dépression

Il s'agit évidemment de la véritable dépression, telle que définie par les critères des psychiatres. Pour certains auteurs, l'accroissement de la prévalence de la dépression, observé depuis plus d'une cinquantaine d'années, peut être mis en parallèle avec des modifications des comportements alimentaires, caractérisées en particulier par une diminution des aliments qui contiennent des acides gras oméga-3 (46). L'observation épidémiologique montre que, en Colombie Britannique, l'incidence de la dépression s'est accrue avec la perte des habitudes alimentaires traditionnelles caractérisées par leur richesse en poisson; elle a ensuite diminué avec la ré-introduction de ces aliments (47). Il existe une corrélation entre la diminution de la consommation d'acides gras oméga-3 (des poissons) et le risque de dépression, d'autant que l'incidence de la maladie varie de 1 à 50 selon les pays, en parallèle avec la consommation de poisson (48, 49), ce qui n'est pas confirmé par une autre étude (50). Une synthèse des résultats publiés, obtenus par 41 études dans 23 pays, montre qu'une faible consommation de poisson induit une teneur basse en DHA dans lait maternel (ce qui est défavorable pour le nourrisson) et accroît le risque de dépression post-partum chez la mère, mais il n'y a pas de relation ni avec l'EPA ni avec l'acide arachidonique (51). En Crète, une relation inverse entre la teneur en DHA dans le tissu adipeux et le risque de dépression a été démontré (52).

Pour ce qui concerne les indicateurs biologiques, il est observé chez le dépressif une augmentation du rapport sanguin acide arachidonique / EPA (53). Des anomalies similaires sont retrouvées pour les esters du cholestérol et les phospholipides plasmatiques (54), comme dans les formes de dépression majeure (55).

Plus précisément, la sévérité de la dépression est proportionnelle à la diminution des acides gras oméga-3 dans les membranes érythrocytaires, indépendamment de l'apport calorique (56), ce qui pourrait être en relation avec des dommages oxydatifs (57). La diminution du DHA sérique en proportion de la dépression post-partum, associée à une normalisation plus lente de la teneur en DHA du sang, fait conclure à l'intérêt de la supplémentation en EPA et DHA pendant la grossesse et la période qui suit l'accouchement (58, 59). La relation entre les modifications des acides gras et le risque de dépression du vieillissement reste à faire, d'autant qu'il a été montré une relation entre la composition plasmatique en acides gras et le risque de dépression au cours du vieillissement (60). Une réduction de la consommation d'acides gras oméga-3 induirait un risque de dépression et de suicide, peut-être en modulant l'activité sérotoninergique centrale et en diminuant les comportements impulsifs et agressifs (61).

Au niveau des essais thérapeutiques, deux études ont montré que l'EPA sous forme d'ester éthylique, à la dose de 2g/jour, serait efficace dans le traitement de dépressions incomplètement maîtrisées par traitements psychiatriques classiques (62, 63). En tout état de cause, l'EPA semble augmenter l'action des antidépresseurs (64). Ajouté aux traitements conventionnels, mais sur un seul malade, l'EPA non seulement améliore les signes cliniques (tendances suicidaires, phobies sociales), et engendrerait même des modifications morphologiques (diminution du volume des ventricules latéraux) (65). Le DHA lui-même est efficace pour les dépressions mineures (66). Une seule étude, portant sur une seule malade, a montré l'efficacité des oméga-3 dans le traitement de la dépression de la grossesse et du post-partum (67), alors qu'une autre étude montre des résultats négatifs, avec une huile de poisson à raison de 2,69g par jour (EPA/DHA = 1,4), commencé à la 34-36ème semaine de grossesse et jusqu'à 12 semaines après l'accouchement (68). Une autre montre que la supplémentation en DHA à raison de 200mg par jour pendant 4 mois après l'accouchement prévient le déclin plasmatique de cet acide de leurs hématies, mais ne modifie pas leur auto-évaluation de dépression (69). Le traitement par les acides gras oméga-3 (à raison de 9,6 g quotidiens pendant 8 semaines) a montré des résultats positifs dans les cas de dépression majeure (70), mais le DHA seul (à raison de 2g/jour, pendant 6 semaines) ne semble pas efficace (71).

Chez les maniaco-dépressifs, une étude dans 14 pays montre qu'il existe une corrélation entre la prévalence de la maladie et la moindre consommation de poisson, le seuil de vulnérabilité se situant à 65 g/jour (72) ; le traitement avec des acides gras oméga-3 pourrait être utile dans des conditions bien précises (73).

Les acides gras oméga-3 ne concernent très probablement pas (au moins de manière directe) les affections somatiques dépressogènes neurologiques (maladie de Parkinson, tumeur, épilepsie temporale, traumatismes craniaux-cérébraux) ou endocriniennes (hypo ou hyperthyroïdie, etc.), sans négliger la déficience en vitamine B12 (et dans une moindre mesure en folates, vitamine B9), dont les symptômes psychiatriques précèdent les signes hématologiques. En revanche, il n'est pas illusoire que les acides gras oméga-3 puissent être intéressants pour agir sur la dépression hivernale saisonnière, car ils modulent chez l'animal certaines activités hypophysaires, en particulier la sécrétion de mélatonine (74).

L'observation montre que, parmi les schizophrènes, ceux mangeant de plus grandes quantités de poisson présentent des signes cliniques moins sévères (75). Les teneurs en DHA et EPA sont diminuées dans les membranes des érythrocytes des malades schizophréniques, mais sans qu'il y ait de relation entre le degré d'altération du profil en acides gras et la gravité des signes cliniques ; les différences ne sont pas dues au sexe, à l'état hormonal ou à l'usage du cannabis (76). De tels résultats n'ont pas été retrouvés dans une autre étude, le tabagisme y semblant alors un facteur discriminant (77). En fait, il pourrait exister des sous-groupes de malades chez lesquels les oméga-3 seraient plus particulièrement concernés, ce qui expliquerait que le même groupe de cliniciens ait trouvé des résultats disparates, avec pour la teneur de DHA érythrocytaire soit une augmentation, soit une diminution, soit une absence d'effet, selon les publications.

Des anomalies dans le renouvellement des phospholipides ont été évoquées dans la schizophrénie (78). Incidemment, des altérations dans le métabolisme des phospholipides a été hypothétiquement impliqué dans la genèse de la schizophrénie, comme prix à payer dans l'homínisation, compte tenu de la quantité de phospholipides riches en acides gras oméga-3 dans le cerveau (79). Le traitement avec une huile de poisson (10 g/jour pendant 6 semaines) améliore les symptômes (80) ; tout comme le fait le traitement pendant 4 mois, mais de manière relativement modeste, avec la combinaison bi-quotidienne d'EPA (120 mg), de DHA (150 mg) et de vitamines C (500 mg) et E (400 UI) (81). L'utilisation spécifique d'EPA chez un seul malade exempt de tout traitement a amélioré les symptômes, régularisé le renouvellement des phospholipides cérébraux (déterminé par RMN au 31-phosphore) et même fait rétrocéder l'atrophie cérébrale en 6 mois de traitement (82) ; ce résultat demande évidemment à être confirmé. Le traitement durant 3 mois chez des patients traités par ailleurs et stabilisés est intéressant (83), voire même s'il est administré en supplément des traitements anti-psychotiques ayant duré au moins 6 mois, mais laissant des symptômes résiduels (84). Toutefois, pour un auteur, l'EPA ne donnerait aucun résultat à la dose de 3 g/jour (85). Cet échec pourrait s'expliquer par des effets de doses, ou bien par la sélection de groupes de patients particuliers, non-répondeurs (86). De multiples théories pourraient expliquer la participation des acides gras oméga-3 dans la schizophrénie (87), d'autres font intervenir la modulation des neurotransmissions, en particulier dopaminergiques, mais sans encore de preuve de leurs implications (83).

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que la consommation de poisson gras induit une diminution du risque de démence. Plus spécifiquement, la consommation de poisson sauvage exerce un effet protecteur contre les démences, y compris d'Alzheimer. Ainsi, en France, la consommation de poisson sauvage exercerait manifestement un effet protecteur. Cette conclusion a été formulée à la suite de l'examen des participants à la cohorte dite " PAQUID " portant sur 416 personnes âgées de plus de 67 ans habitant dans le sud-ouest, suivies pendant 7 ans. Elle montre l'apparition de 170 démences, dont 135 de type d'Alzheimer ; ceux qui mangent du poisson au moins une fois par semaine présentent un risque diminué de 34% pour toutes les démences quelle qu'en soit la forme, et de 31% pour la démence d'Alzheimer. L'effet persiste si le niveau socio-culturel est pris en compte, car ce dernier est en relation avec d'une part la diminution du risque de maladie d'Alzheimer et d'autre part avec la consommation de poisson (88). Aux Etats-Unis, une étude a montré que la prévalence de la maladie d'Alzheimer est diminuée de 60% chez les personnes qui consomment environ 60mg de DHA par jour (trouvés dans au moins une part de poisson par semaine) par comparaison avec ceux qui en consomment très peu (89). Au Japon, il en est globalement de même (90). Dans l'étude dite de Rotterdam, le risque de démence avec composante vasculaire est positivement corrélé avec la consommation de graisses saturées, inversement avec celle de poisson riche en acides gras oméga-3 (91). Cette observation non confirmée par une autre étude (92). Plus spécifiquement, une forte consommation d'acides gras insaturés et de graisses non-hydrogénées protégerait contre la maladie d'Alzheimer, le contraire étant observé avec les graisses saturées et les acides gras trans (93).

Pour ce qui concerne les témoins biologiques, des teneurs plasmatiques basses en acides gras oméga-3 (y compris en DHA) constituent des facteurs de risque pour le déficit cognitif et divers types de démences, y compris celle d'Alzheimer (94). En revanche, dans une seule étude, les acides gras oméga-3 sériques ne sont pas altérés (95). Dans un laboratoire, un mélange d'ALA et d'acide linoléique dans un rapport quantitatif de 1/4 (administré sous forme de capsules dans l'étude en question) améliore la qualité de la vie de malades alzhémériens, mesurée par des tests divers (orientation spatiale, coopération, humeur, appétit, mémoire à court et à long terme, hallucinations, sommeil) (96). Ces observations n'ont pas été reproduites. L'implication des acides gras oméga-3 dans l'alcoolisme et la démence alcoolique n'a pas été étudiée, bien qu'il ait été démontré que la présence nutritionnelle d'ALA module

les effets de l'alcool, par exemple au niveau des terminaisons nerveuses de l'animal expérimental (97).

Il existe des facteurs nutritionnels communs entre la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer : un excès d'acides gras oméga-6 et un déficit en acides gras oméga-3, qui induisent des altérations de la micro-vascularisation, une inflammation chronique, une agrégation plaquettaire et des dysfonctionnements endothéliaux (98). Cette constatation expliquerait, au moins en partie, que les altérations cognitives chez l'homme très âgé sont positivement corrélées avec la consommation d'acide linoléique, et négativement avec la consommation de poisson (91). En fait, il n'a pas encore été publié de traitements préventifs de la démence avec des acides gras oméga-3. Le risque cardio-vasculaire augmente celui de démence, en particulier vasculaire (99). Dans tous les cas, des mécanismes inflammatoires pourraient être impliqués (100).

Viellissement cérébral

Concernant le vieillissement, dans le cadre spécifique de la physiologie membranaire, de nombreuses études (sur les modèles animaux et chez l'homme) recherchent des anomalies dans le métabolisme des lipides (notamment des phospholipides), soit dans le cerveau, soit dans d'autres tissus, y compris la peau, ou dans celui des régulations au niveau des messagers lipidiques. N'étant pas en relation directe avec l'alimentation, ils ne sont pas référencés dans cette revue, mais le sont ailleurs (1, 5). Les modifications observées au cours du vieillissement tant chez les modèles animaux que chez l'homme sont complexes, selon les régions, les structures, les cellules, les organites et les lipides considérés ; les acides gras oméga-3 sont concernés, directement ou indirectement (5). Il est à noter que des docosanoïdes ont été mis en évidence dans le système nerveux (101, 102). Un mécanisme d'action particulier des acides gras oméga-3, et notamment du DHA, concerne les régulations des ATPases : d'une part parce qu'environ 60% de l'énergie cérébrale est en relation avec ces enzymes (103) et, d'autre part, parce que les isoformes de ces enzymes sont modulées par les acides gras oméga-3, soit l'ALA (104), soit le DHA et l'EPA des huiles de poisson (105). Par ailleurs, le métabolisme peroxysomal est impliqué, en particulier au niveau des acides gras poly-insaturés (106). En France, une étude très récente a montré que le déficit cognitif du vieillissement dans la population est en relation avec la diminution du rapport oméga-3/oméga-6 des érythrocytes (107) ; un excès nutritionnel en acide linoléique est en relation avec le déclin des performances cognitives, alors que c'est l'inverse avec les huiles de poisson (91, 108).

Lors du vieillissement, une augmentation du stress oxydant, due à une diminution des protections contre les radicaux libres, peut induire une réduction des teneurs en acides gras oméga-3 dans diverses structures nerveuses ; de ce fait, une alimentation enrichie en EPA pourrait présenter des propriétés anti-oxydantes qui permettraient de lutter contre les effets du vieillissement (109). En fait, la diminution des teneurs en acides gras poly-insaturés dans les structures cérébrales peut résulter soit d'une diminution des transferts à travers la barrière hémato-encéphalique, soit d'une réduction de leur incorporation dans les membranes, soit d'un amoindrissement des activités des delta-6 ou delta-9 désaturases ; mécanismes auxquels s'ajoute le stress oxydatif qui augmente la production des radicaux libres et par conséquent perturbe les fluidités membranaires (110). La phosphatidyl-choline améliore la mémoire, l'apprentissage, la concentration, la mémoire des mots et l'humeur chez les personnes âgées en déclin cognitif (111). Associée à la vitamine B12, la phosphatidyl-choline améliore les performances d'apprentissage, au moins chez la souris vieillissante (112). Mais il reste certain qu'un approvisionnement adéquat en acides gras oméga-3 assure un bon renouvellement des membranes, et protège donc, dans une certaine mesure, contre le vieillissement cérébral.

La supplémentation, avec uniquement de très fortes quantités d'acides gras oméga-3, induit des modifications comportementales qui ne sont pas les mêmes selon les âges de la vie : augmentation de l'apprentissage chez les animaux jeunes, diminution de l'apprentissage et de l'activité motrice chez les âgés (113). La supplémentation de personnes âgées avec de très grandes quantités d'acides gras oméga-3 issus des poissons n'est donc pas recommandable : cette observation est à prendre en compte dans les indications de suppléments.

Conclusions

Deux conceptions d'implication des acides gras au niveau de la physiologie du cerveau sont à évoquer. La première concerne les effets des acides gras alimentaires, notamment oméga-3, sur l'élaboration et le maintien des structures cérébrales, par conséquent sur leur fonctionnement. La deuxième met en cause des mécanismes physiologiques dans lesquels ces acides gras sont partie prenante. A ce jour, pour ce qui concerne l'intervention des acides gras oméga-3 en psychiatrie, la majorité des résultats obtenus portent sur la prévention par la consommation de poisson gras (notamment de la dépression, de la démence et de la maladie bipolaire).

La principale caractéristique de ces poissons gras est d'être riches en oméga-3, mais d'autres composants peuvent également être responsables d'effets favorables (l'iode dont l'impact sur le cerveau est considérable et le sélénium entre autres). Par des essais cliniques rigoureux, il reste encore à apporter la preuve incontestable de l'efficacité de la prescription de gélules contenant ces oméga-3 sous forme d'huile de chair de poisson. Il en est a fortiori de même de la prescription d'oméga-3 purifiés, généralement sous forme d'esters éthyliques, qui ne repose encore que sur beaucoup trop peu d'expérimentations ou d'essais cliniques pour être concluante, donc crédible. En effet, les oméga-3 font partie de constructions moléculaires, naturelles et biodisponibles pour le corps humain, les triglycérides et les phospholipides. Par contre, l'enrichissement en tel ou tel acide gras oméga-3 nécessite la destruction de cette construction, puis la liaison des oméga-3 à de l'alcool, le plus souvent, formant donc un ester éthylique : il ne s'agit plus alors d'un produit naturel, mais d'une substance chimique, dont il n'est pas prouvé qu'elle soit un médicament, ni même active. Les multiples hypothèses mécanistiques évoquées dans le domaine de la psychiatrie ne seront réellement pertinentes que lorsque l'intervention des acides gras oméga-3 aura été démontrée de manière irréfutable. Par ailleurs, une distinction doit être faite entre les doses nécessaires pour assurer le niveau d'un complément alimentaire, et celles nécessaires en pharmacologie, nécessitent des quantités qui sont beaucoup plus importantes.

L'objectif pratique est donc de rechercher d'abord les acides gras oméga-3 dans les aliments qui les contiennent naturellement. Il est généralement retenu un facteur de bio-équivalence de 10, permettant de convertir les apports en DHA et EPA en ALA, mais il est en fait variable selon les sexes, les âges de la vie et les situations physiologiques (114, 115-117), et même les auteurs. En fait, dans une alimentation équilibrée, il convient de trouver d'une part l'ALA et d'autre part le DHA (et l'EPA). Compte tenu notamment des recommandations de l'AFSSA (118) et celles des ANC (apports nutritionnels conseillés pour la population française) (119), il faut sélectionner en priorité, parmi les aliments destinés à la consommation humaine, ceux qui apportent plusieurs décigrammes quotidiens d'ALA. En effet, l'absorption moyenne d'ALA est inférieure à 1g quotidien, alors que les ANC journaliers sont, respectivement, de 2 et de 1,6g pour les hommes et les femmes adultes. Schématiquement, en alimentation humaine usuelle en France, il faudrait privilégier les huiles de colza (en premier lieu), de noix (bien qu'elle soit est plus chère que celle de colza), de soja (mais elle contient de l'acide linoléique, oméga-6, en grande quantité). Les noix sont intéressantes. L'apport en très longues chaînes carbonées oméga-3

(EPA et DHA) se fait avec les poissons gras sauvages et d'élevage, à la condition expresse que leur nourriture ait été satisfaisante (120) ; ainsi que les oeufs "oméga-3" ou récemment "bénéfic" et "Columbus" (et non, généralement, les œufs label ou bio). Les ANC quotidiens pour le DHA sont respectivement de 120 et de 100 mg pour les hommes et les femmes adultes.

Références

- Bourre J.M. Effets des nutriments (des aliments) sur les structures et les fonctions du cerveau : le point sur la diététique du cerveau. *Rev. Neurol.* 2004; 160 : 767-792.
- Bourre J.M., Faivre A. and Dumont O. et al. Effect of polyunsaturated fatty acids on fetal mouse brain cells in culture in a chemically defined medium. *J. Neurochem.* 1983; 41 : 1234-1242.
- Bourre J.M., Pascal G., Durand G., Masson M., Dumont O. and Piciotti M. Alterations in the fatty acid composition of rat brain cells (neurons, astrocytes and oligodendrocytes) and of subcellular fractions (myelin and synaptosomes) induced by a diet devoided of (n-3) fatty acids. *J. Neurochem.* 1984; 43 : 342-348.
- Bourre J.M., François M. and Youyou A. et al. The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning task in rat. *J. Nutr.* 1989; 119 : 1880-1892.
- Bourre J.M. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J. Nutr. Health and Aging* 2004; 3 : 163-174.
- Bourre J.M. (1990). La diététique du cerveau. Editions Odile Jacob. (Paris) France. (1991) De la inteligencia y el placer, la dietetica del cerebro, Biblioteca Mondadori. (1992) Intelligenz und Ernährung, Econ Verlag, Germany. (1992) La dietetica del cervello, Sperling Kupfer, Italy. (1995) Comida inteligente, a dietética do cérebro, Gradiva. (1993) Brainfood, Little Brown, USA. Et (2003) Diététique du cerveau : la nouvelle donne. Editions Odile Jacob. (Paris) France.
- Bourre J.M. La vérité sur les oméga-3. 2004 ; Editions Odile Jacob.
- Crawford M., Bloom M. and Cunnane S. et al. Docosahexaenoic acid and cerebral evolution. *World Rev. Nutr. Diet.* 2001; 88 : 6-17.
- Lim S. and Suzuki H. Changes in maze behavior of mice occur after sufficient accumulation of docosahexaenoic acid in brain. *J. Nutr.* 2001; 131: 319-324.
- Salem N., Moriguchi T. and Greiner R.S. et al. - Alterations in brain function after loss of docosahexaenoate due to dietary restriction of n-3 fatty acids. *J. Mol. Neurosci.* 2001; 16 : 299-307.
- Wainwright P.E. Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proc. Nutr. Soc.* 2002; 61 : 61-69.
- Yamamoto N., Okaniwa Y., Mori S., Nomura M. and Okuyama H. Effects of a high-linoleate and a high-alpha-linolenate diet on the learning ability of aged rats. Evidence against an autoxidation-related lipid peroxide theory of aging. *J. Gerontol.* 1991; 46 : B17-B22.
- Frances H., Coudreau J.P., Sandouk P., Clement M., Monier C. and Bourre J.M. Influence of a dietary alpha-linolenic acid deficiency on learning in the Morris water maze and on the effects of morphine. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 298 : 217-225.
- Frances H., Drai P., Smirnova M., Carrie L., Debray M. and Bourre J.M. Nutritional (n-3) polyunsaturated fatty acids influence the behavioral responses to positive events in mice. *Neurosci. Lett.* 2000; 285 : 223-227.
- Frances H., Monier C., Clement M., Lecorsier A., Debray M. and Bourre J.M. Effect of dietary alpha-linolenic acid deficiency on habituation. *Life Sci.* 1996; 58 : 1805-1816.
- Chalon S., Vancassel S., Zimmer K., Guilloteau D. and Durand G. Polyunsaturated fatty acids and central cerebral functions: focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids* 2001; 36 : 937-944.
- Kodas E., Page G. and Zimmer L. et al. Neither the density nor function of striatal dopamine transporters were influenced by chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency in rodents. *Neurosci. Lett.* 2002; 321 : 95-99.
- Carrie L., Clement M., de Javel D., Frances H. and Bourre J.M. Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipid supplementation. *J. Lipid Res.* 2000; 41 : 465-472.
- Carrie L., Clement M., de Javel D., Frances H. and Bourre J.M. Phospholipid supplementation reverses behavioral and biochemical alterations induced by n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency in mice. *J. Lipid Res.* 2000; 41 : 473-480.
- Carrie L., Smirnova M., Clement M., de Javel D., Frances H. and Bourre

et
e
n
l,
C
et
les
ol.
tty
m.
M.
ns,
nd
. J.
ha-
ity,
ind
tty
ind
ris)
ro,
ag-
93)
od,
ne.
ind
ter
01;
ain
n-3
r: a
61-
ects
lity
ide
irre
; in
col.
.M.
ral
irre
Life
G.
on
a of
n-3
21:
ific
n-3
ion.
.M.
ical
e. J.
irre

J.M. Docosahexaenoic acid-rich phospholipid supplementation: effect on behavior, learning ability, and retinal function in control and n-3 polyunsaturated fatty acid deficient old mice. *Nutr. Neurosci.* 2002; 5 : 43-52.

21. Ikemoto A., Ohishi M. and Sato Y. et al. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced alterations of learning behavior in the rat: level of n-6 fatty acids as another critical factor. *J. Lipid Res.* 2001; 42 : 1655-1663.

22. Kodas E., Vancassel S., Lejeune B., Guilloteau D. and Chalon S. Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage. *J. Lipid Res.* 2002; 43 : 1209-1219.

23. Lombard C.B. What is the role of food in preventing depression and improving mood, performance and cognitive function? *Med. J. Aust.* 2000; 173 : S104-S105.

24. Silvers K.M. and Scott K.M. Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public Health Nutr.* 2002; 5 : 427-431.

25. Ness A.R., Gallacher J.E. and Bennett P.D. et al. - Advice to eat fish and mood: a randomised controlled trial in men with angina. *Nutr. Neurosci.* 2003; 6 : 63-65.

26. Warren G., Mckendrick M. and Peet M. The role of essential fatty acids in chronic fatigue syndrome. A case-controlled study of red-cell membrane essential fatty acids (EFA) and a placebo-controlled treatment study with high dose of EFA. *Acta Neurol. Scand.* 1999; 99 : 112-116.

27. Yehuda S., Rabinovitz S., Carasso R.L. and Mostofsky D.I. Fatty acid mixture counters stress changes in cortisol, cholesterol, and impair learning. *Int. J. Neurosci.* 2000; 101 : 73-87.

28. Iribarren C., Markovitz J.H., Jacobs D.R., Schreiner P.J., Daviglus M. and Hibbeln J.R. Dietary intake of n-3, n-6 fatty acids and fish: Relationship with hostility in young adults-the CARDIA study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2004; 58 : 24-31.

29. Hamazaki T., Itomura M., Sawazaki S. and Nagao Y. Anti-stress effects of DHA. *Biofactors* 2000; 13 : 41-45.

30. Hamazaki T., Thienprasert A., Kheovichai K., Samuhaseneetoo S., Nagasawa T. and Watanabe S. The effect of docosahexaenoic acid on aggression in elderly Thai subjects--a placebo-controlled double-blind study. *Nutr. Neurosci.* 2002; 5 : 37-41.

31. Zanarini M.C. and Frankenburg F.R. Omega-3 Fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160 : 167-169.

32. Buydens-Branchey L., Branchey M., McMakin D.L. and Hibbeln J.R. Polyunsaturated fatty acid status and relapse vulnerability in cocaine addicts. *Psychiatry Res.* 2003; 120 : 29-35.

33. Buydens-Branchey L., Branchey M., McMakin D.L. and Hibbeln J.R. Polyunsaturated fatty acid status and aggression in cocaine addicts. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 71 : 319-323.

34. Frances H., Graulet A., Debray M., Coudreau J.P., Gueris J. and Bourre J.M. Morphine-induced sensitization of locomotor activity in mice: effect of social isolation on plasma corticosterone levels. *Brain Res.* 2000; 860 : 136-140.

35. Richardson A.J. and Ross M.A. Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2000; 63 : 1-9.

36. Vancassel S., Durand G. and Barthelemy C. et al. - Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2001; 65 : 1-7.

37. Bell J.G., Sargent J.R., Tocher D.R. and Dick J.R. Red blood cell fatty acid compositions in a patient with autistic spectrum disorder: a characteristic abnormality in neurodevelopmental disorders? *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2000; 63 : 21-25.

38. Johnson S.M. and Hollander E. Evidence that eicosapentaenoic acid is effective in treating autism. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64 : 848-849.

39. Puri B.K. and Singh I. Normal phospholipid-related signal transduction in autism. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2002; 26 : 1405-1407.

40. Richardson A.J., Calvin C.M. and Clisby C. et al. - Fatty acid deficiency signs predict the severity of reading and related difficulties in dyslexic children. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2000; 63 : 69-74.

41. Taylor K.E., Higgins C.J. and Calvin C.M. et al. - Dyslexia in adults is associated with clinical signs of fatty acid deficiency. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2000; 63 : 75-78.

42. Richardson A.J. and Puri B.K. The potential role of fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2000; 63 : 79-87.

43. Ross B.M., McKenzie I., Glen I and Bennet C.P. Increased levels of ethane, a non-invasive marker of n-3 fatty acid oxidation, in breath of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr. Neurosci.* 2003; 6 : 277-281.

44. Stevens L., Zhang W. and Peck L. et al. - EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids* 2003; 38 : 1007-1021.

45. Voigt R.G., Llorente A.M., Jensen C.L., Fraley J.K., Berretta M.C. and Heird W.C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of docosahexaenoic acid supplementation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Pediatr.* 2001; 139 : 189-196.

46. Colin A., Reggers J., Castronovo V. and Anseau M. Lipids, depression and suicide. *Encephale* 2003; 29 : 49-58.

47. Bates D. Racially determined abnormal essential fatty acid and prostaglandin metabolism and food allergies linked to autoimmune, inflammatory, and psychiatric disorders among coastal British Columbia Indians. *Med. Hypotheses.* 1988; 25 : 103-109.

48. Hibbeln J.R. and Salem N. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 62 : 1-9.

49. Tanskanen A. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatr. Serv.* 2001; 52 : 529-531.

50. Hakkarainen R., Partonen T., Haukka J., Virtamo J., Albanes D and Lonnqvist J. Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression? *Am. J. Psychiatry* 2004; 161 : 567-569.

51. Hibbeln J.R. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J. Affect. Disord.* 2002; 69 : 15-29.

52. Mamalakis G., Tornaritis M. and Kafatos A. Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2002; 67 : 311-318.

53. Adams P.B. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 1996; 31 : S157-S161.

54. Maes M., Christophe A., Delanghe J., Altamura C., Neels H. and Meltzer H.Y. Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res.* 1999; 85 : 275-291.

55. Maes M., Smith R., Christophe A., Cosyns P., Desnyder R. and Meltzer H. Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20:4 omega 6/C20:5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J. Affect. Disord.* 1996; 38 : 35-46.

56. Edwards R., Peet M., Shay J. and Horrobin D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J. Affect. Disord.* 1998; 48 : 149-155.

57. Peet M., Murphy B., Shay J. and Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol. Psychiatry* 1998; 43 : 315-319.

58. Otto S.J., De Groot R.H. and Hornstra G. Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2003; 69 : 237-243.

59. de Vriese S.R., Christophe A.B. and Maes M. Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression. *Life Sci.* 2003; 73 : 3181-3187.

60. Tiemeier H., van Tuijl H.R., Hofman A., Kiliaan A.J. and Breteler M.M. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78 : 40-46.

61. Brunner J., Parhofer K.G., Schandt P. and Bronisch T. Cholesterol, essential fatty acids, and suicide. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35 : 1-5.

62. Peet M. and Horrobin D.F. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch. Gen. Psychiatry* 2002; 59 : 913-919.

63. Nemets B., Stahl Z. and Belmaker R.H. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159 : 477-479.

64. Murck H., Song C., Horrobin D.F. and Uhr M. Ethyl-eicosapentaenoate and dexamethasone resistance in therapy-refractory depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004; 7 : 341-349.

65. Puri B.K., Counsell S.J., Hamilton G., Richardson A.J. and Horrobin D.F. Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover. *Int. J. Clin. Pract.* 2001; 55 : 560-563.

66. Mischoulon D. and Fava M. Docosahexaenoic acid and omega-3 fatty acids in depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2000; 23 : 785-794.

67. Chiu C.C., Huang S.Y., Shen W.W. and Su K.P. Omega-3 fatty acids for depression in pregnancy. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160 : 385.

68. Marangell L.B., Martinez J.M., Zboyan H.A., Chong H. and Puryear L.J. Omega-3 fatty acids for the prevention of postpartum depression: negative data from a preliminary, open-label pilot study. *Depress. Anxiety* 2004; 19 : 20-23.

69. Llorente A.M., Jensen C.L., Voigt R.G., Fraley J.K., Berretta M.C. and Heird W.C. Effect of maternal docosahexaenoic acid supplementation on postpartum depression and information processing. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188 : 1348-1353.

70. Su K.P., Huang S.Y., Chiu C.C. and Shen W.W. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003; 13 : 267-271.

71. Marangell L.B., Martinez J.M., Zboyan H.A., Kertz B., Kim H.F. and Puryear L.J. A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 996-998.
72. Noaghiul S. and Hibbeln J.R. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 2222-2227.
73. Stoll A.L., Locke C.A., Marangell L.B. and Severus W.E. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999; 56: 407-412.
74. Zaouali-Ajina M., Gharib A. and Durand G. et al. Dietary docosahexaenoic acid-enriched phospholipids normalize urinary melatonin excretion in adult (n-3) polyunsaturated fatty acid-deficient rats. *J. Nutr.* 1999; 129: 2074-2080.
75. Peet M., Laugharne J.D., Mellor J. and Ramchand C.N. Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 1996; 55: 71-75.
76. Assies J., Lieverse R., Vreken P., Wanders Rj, Dingemans P.M. and Linszen D.H. Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. *Biol. Psychiatry* 2001; 49: 510-522.
77. Hibbeln J.R., Makino K.K., Martin C.E., Dickerson F., Boronow J. and Fenton W.S. Smoking, gender, and dietary influences on erythrocyte essential fatty acid composition among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Biol. Psychiatry* 2003; 53: 431-441.
78. Fenton W.S., Hibbeln J. and Knable M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2000; 47: 8-21.
79. Horrobin D.F. Schizophrenia: the illness that made us human. *Med. Hypotheses* 1998; 50: 269-288.
80. Laugharne J.D., Mellor J.E. and Peet M. Fatty acids and schizophrenia. *Lipids* 1996; 31: S163-S165.
81. Arvindkshan M., Ghate M., Ranjekar P.K., Evans D.R. and Mahadik S.P. Supplementation with a combination of omega-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2003; 62: 195-204.
82. Puri B.K., Richardson A.J. and Horrobin D.F. et al. - Eicosapentaenoic acid treatment in schizophrenia associated with symptom remission, normalisation of blood fatty acids, reduced neuronal membrane phospholipid turnover and structural brain changes. *Int. J. Clin. Pract.* 2000; 54: 57-63.
83. Peet M., Brind J., Ramchand C.N., Shah S. and Vankar G.K. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2001; 49: 243-251.
84. Emsley R., Myburgh C., Oosthuizen P. and van Rensburg S.J. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1596-1598.
85. Fenton W.S., Dickerson F., Boronow J., Hibbeln J.R. and Knable M. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 2071-2074.
86. Horrobin D.F. omega-3 Fatty acid for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 188-189.
87. Peet M. Eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia and depression: rationale and preliminary double-blind clinical trial results. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2003; 69: 477-485.
88. Barberger-Gateau P., Letenneur L., Deschamps V., Peres K., Dartigues J.F. and Renaud S. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 932-933.
89. Morris M.C., Evans D.A. and Bienias J.L. et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 940-946.
90. Otsuka M. Analysis of dietary factors in Alzheimer's disease: clinical use of nutritional intervention for prevention and treatment of dementia. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2000; 37: 970-973.
91. Kalmijn S., Launer L.J., Ott A., Witteman J.C., Hofman A. and Breteler M.M. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 776-782.
92. Engelhart M.J., Greerling M.I. and Ruitenberg A. et al. Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam Study. *Neurology* 2002; 59: 1915-1921.
93. Morris M.C., Evans D.A. and Bienias J.L. et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 194-200.
94. Conquer J.A., Tierney M.C., Zecevic J., Bettger W.J. and Fisher R.H. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000; 35: 1305-1312.
95. Laurin D., Verreault R., Lindsay J., Dewailly E. and Holub B.J. Omega-3 fatty acids and risk of cognitive impairment and dementia. *J. Alzheimers Dis.* 2003; 5: 315-322.
96. Yehuda S., Rabinovitz S., Carasso R.L. and Mostofsky D.I. Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patients quality of life. *Int. J. Neurosci.* 1996; 87: 141-149.
97. Zerouga M., Beauge F., Niel E., Durand G. and Bourre J.M. Interactive effects of dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and chronic ethanol intoxication on synaptic membrane lipid composition and fluidity in rats. *Biochim. Biophys. Acta* 1991; 1086: 295-304.
98. Otsuka M., Yamaguchi K. and Ueki A. Similarities and differences between Alzheimer's disease and vascular dementia from the viewpoint of nutrition. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002; 977: 155-151.
99. Kalmijn S., Foley D. and White L. et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 2255-2260.
100. Simopoulos A.P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J. Am. Coll. Nutr.* 2002; 21: 495-505.
101. Bazan N.G. The metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the eye: the possible role of docosahexaenoic acid and docosanoids in retinal physiology and ocular pathology. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1989; 312: 95-112.
102. Marcheselli V.L., Hong S. and Lukiw W.J. et al. Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 43807-43817.
103. Turner N., Else P.L. and Hulbert A.J. Docosahexaenoic acid (DHA) content of membranes determines molecular activity of the sodium pump: implications for disease states and metabolism. *Naturwissenschaften* 2003; 90: 521-523.
104. Gerbi A., Zérouga M., Debray M., Durand G., Chanez C. and Bourre J.M. Effect of dietary alpha-linolenic acid on functional characteristic of Na⁺/K⁺-ATPase isoenzymes in whole brain membranes of weaned rats. *Biochim. Biophys. Acta* 1993; 1165: 291-298.
105. Gerbi A., Zérouga M., Debray M., Durand G., Chanez C. and Bourre J.M. Effect of fish oil diet on fatty acid composition of phospholipids of brain membranes and on kinetic properties of Na⁺/K⁺-ATPase isoenzymes of weaned and adult rats. *J. Neurochem.* 1994; 62: 1560-1569.
106. Perichon R., Bourre J.M., Kelly J.F. and Roth G.S. The role of peroxisomes in aging. *Cell Mol. Life Sci.* 1998; 54: 641-652.
107. Heude B., Ducimetiere P., Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes -The EVA Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 77: 803-808.
108. Kalmijn S., Feskens E.J., Launer L.J. and Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 33-41.
109. Martin D.S., Spencer P., Horrobin D.F. and Lynch M.A. Long-term potentiation in aged rats is restored when the age-related decrease in polyunsaturated fatty acid concentration is reversed. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 2002; 67: 121-130.
110. Yehuda S., Rabinovitz S., Carasso R.L. and Mostofsky D.I. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol. Aging* 2002; 23: 843-853.
111. Kidd P.M. A review of nutrients and botanicals in the integrative management of cognitive dysfunction. *Altern. Med. Rev.* 1999; 4: 144-161.
112. Hung M.C., Shibasaki K., Yoshida R., Sato M. and Imaizumi K. Learning, behaviour and cerebral protein kinase C, antioxidant status, lipid composition in senescence-accelerated mouse: influence of a phosphatidylcholine-vitamin B12 diet. *Br. J. Nutr.* 2001; 86: 163-171.
113. Carrie I., Guesnet P., Bourre J.M. and Frances H. Diets containing long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids affect behaviour differently during development than ageing in mice. *Br. J. Nutr.* 2000; 83: 439-447.
114. Burdge G.C., Finnegan Y.E., Minihane A.M., Williams C.M. and Wootton S.A. Effect of altered dietary n-3 fatty acid intake upon plasma lipid fatty acid composition, conversion of (13C) alpha-linolenic acid to longer chain fatty acid and partitioning towards beta-oxidation in older men. *British J. Nutr.* 2003; 90: 311-321.
115. Descomps B. Les désaturases au cours du développement chez l'homme. *Cah. Nutr. Diét.* 2003; 38: 384-391.
116. Legrand P. Données récentes sur les désaturases chez l'animal et l'homme. *Cah. Nutr. Diét.* 2003; 38: 376-383.
117. Su H.M., Bernardo L. and Mirmiran M. et al. Bioequivalence of dietary alpha-linolenic acid and docosahexaenoic acids as a source of docosahexaenoate in brain and associated organs of neonatal baboons. *Pediatr. Res.* 1999; 45: 87-93.
118. AFSSA Acides gras de la famille oméga 3 et système cardiovasculaire: intérêt nutritionnel et allégations. AFSSA 10 juillet 2003.
119. Legrand P., Bourre J.M., Descomps B., Durand G. and Renaud S. Lipides: Apports nutritionnels conseillés. *Tec et Doc Lavoisier* 2000; 62-82.
120. Bourre J.M. 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.* 2005, sous presse.