

L'ACTUALITÉ EN NUTRITION

Quelle est la portée des acides gras oméga-3 alimentaires en psychiatrie ?

J.-M. Bourre

Dr J.-M. Bourre – Membre de l'Académie de Médecine – directeur de recherches INSERM U705 ; CNRS UMR 7157 – Hôpital Fernand-Widal – Paris – France.

Correspondance : jean-marie.bourre@inserm.lrb.ap-hop-paris.fr

Compte tenu de la richesse du cerveau en oméga-3, il est logique que ces acides gras soient impliqués dans la biochimie de cet organe (donc sa physiologie et par conséquent son fonctionnement) et qu'ils puissent également intervenir dans certaines maladies psychiatriques, ainsi que le déclin cognitif associé au vieillissement.

1 – INTRODUCTION

En termes de définitions, les acides gras oméga-3 constituent une famille dont le chef de file est l'acide alpha-linolénique indispensable (ALA, 18:3 oméga-3, 18:3(n-3), principalement trouvé dans le règne végétal) ; les autres

Dans chaque numéro, *Sciences des Aliments* reproduit, pour son actualité, son originalité ou ses implications scientifiques, un article précédemment publié dans *Cholé-Doc*, bimestriel d'actualités nutritionnelles du CERIN, destiné aux médecins, chercheurs et spécialistes de la nutrition.

Le CERIN (Centre de recherche et d'information nutritionnelles), association loi 1901, est un organisme scientifique dont la mission est de favoriser le développement et la diffusion des connaissances sur les relations entre alimentation et santé. En partenariat avec les organismes de santé publique et les professionnels de santé, le CERIN met en place des programmes de recherche, de formation et d'information. Ces actions ont pour objectif de valoriser les bénéfices des comportements alimentaires équilibrés dans une perspective de prévention nutritionnelle adaptée aux différents groupes de population.

Pour en savoir plus :



Marie-Claude Bertièrre et Yvette Soustre
CERIN
45, rue Saint-Lazare, F-75314 Paris cedex 09
Tél. : + 33 (0)1 49 70 72 20
Fax : + 33 (0)1 42 80 64 13
<http://www.cerin.org>

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.

Historiquement, les oméga-3 ont été mis en exergue par la prévention et le traitement des maladies cardio-vasculaires ; l'huile de chair de poisson (riche en EPA et en DHA) est un médicament dont l'AMM pour le Maxepa[®] date de 1987 en France, avec pour indication principale 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 du cerveau. Les acides gras oméga-3 sont donc à prendre sérieusement en compte dans le cadre du cerveau et des fonctions supérieures [1]. En fait, 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 chez l'animal que la carence alimentaire en ALA altérait le cours du développement cérébral, 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.

D'une manière générale, 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 neuro-médiateurs, les données électro-physiologiques et comportementales.

Les implications de ces acides gras au niveau du 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, dont l'un, très récent, consacré aux oméga-3 [6].

En fait, il semble normal que la psychiatrie se soit intéressée aux oméga-3 pour plusieurs raisons préliminaires. La richesse du cerveau en oméga-3 en est une. La seconde est la conséquence directe des études réalisées sur modèles expérimentaux qui ont montré que la carence alimentaire en ALA induit des déficits comportementaux et cognitifs, en particulier au niveau de l'apprentissage (les références sont très nombreuses), de la mémorisation et de l'habituation [7] ; elle induit des anomalies du métabolisme de certains neuro-médiateurs [8]. Nombre de déficits peuvent être corrigés par une alimentation adaptée.

2 – HUMEUR ET STRESS

Les études référencées, strictement dédiées à l'humeur restent rares pour ce qui concerne la relation avec les acides gras de toute nature (notamment oméga-3). L'une d'entre elles indique que la perception individuelle d'un meilleur état de santé mentale et physique est proportionnelle à la consommation de poisson, donc d'acides gras oméga-3. En revanche, en Angleterre, une autre étude montre que la consommation de poisson n'améliore pas l'humeur des personnes non dépressives. Les rares essais de traitement de la fatigue chronique sont contradictoires. Il est donc pour le moins prématuré d'affirmer que les acides gras oméga-3 modulent l'humeur.

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 l'animal en particulier contre les altérations de l'hippocampe lors des excès de cortisol et de corticostéroïdes. Chez l'adulte jeune, l'agressivité est en proportion inverse de la consommation de poisson [9]. Par ailleurs, le DHA (1,5 à 1,8 g quotidien de DHA, trouvé dans une huile de poisson enrichie en DHA) diminuerait les tendances agressives chez les jeunes adultes peut-être en modulant le stress. À 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 [10] : les ANC français (120 mg quotidiens) sont trop faibles pour produire un effet. L'EPA serait actif dans le traitement de femmes souffrant de troubles de la personnalité.

3 – DYSLEXIE, AUTISME ET TOXICOMANIE

Chez l'enfant dyslexique, la sévérité des signes est en proportion du déficit en acides gras poly-insaturés, mais chez les garçons seulement [11]. Les acides gras semblent occuper une place importante dans les déficits d'attention associés à une hyperactivité. Une étude pilote portant sur 50 enfants montre l'intérêt de la supplémentation en acides gras indispensables [12], ce qui n'est pas confirmé dans une autre étude. Une diminution de 23 % du DHA est obser-

vée dans les phospholipides plasmatiques d'enfants autistes [13] ; une diminution de 70 % est aussi trouvée dans les phospholipides des globules rouges. Ajoutée au traitement, l'administration d'EPA (huile de poisson, à raison de 540 mg/jour pendant 4 semaines), a fait disparaître l'agitation et l'anxiété résistante au traitement médical chez un jeune garçon autiste âgé de 11 ans [14].

Dans le domaine des toxicomanies, l'implication des oméga-3 (et d'ailleurs aussi des oméga-6) n'est pas à exclure. En effet, la rechute à la cocaïne est d'autant plus rapide que le sujet est déficitaire en acides gras poly-insaturés [15]. D'autre part, l'expérimentation animale montre que la carence en acide alpha-linolénique altère les réponses à la morphine.

4 - DÉPRESSION

Quelques études indiquent que la consommation de poisson, donc d'acides gras oméga-3, aurait un effet préventif sur la dépression, telle que définie par les critères des psychiatres. L'accroissement de sa prévalence, depuis une cinquantaine d'années, peut être mis en parallèle avec des modifications profondes des comportements alimentaires, caractérisées en particulier par une diminution des aliments qui contiennent des acides gras oméga-3. En Colombie Britannique, l'incidence de la dépression chez les Inuits 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. 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 [16, 17], ce qui n'est pas confirmé par une autre étude. En Crète, une relation inverse entre la teneur en DHA du tissu adipeux et le risque de dépression a été démontrée. 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 le 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 [18].

Quelques indicateurs biologiques sont intéressants. Par exemple, il est observé chez le dépressif une augmentation du rapport sanguin acide arachidonique/EPA. Des anomalies similaires sont retrouvées pour les esters du cholestérol et les phospholipides plasmatiques. 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.

La diminution du DHA sérique en proportion de la dépression post-partum, associée à une normalisation plus lente de cette teneur, suggère l'intérêt d'une supplémentation en EPA et DHA pendant la grossesse et la période qui suit l'accouchement [19]. La relation, de causalité ou de concomitance, 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.

Quelques essais thérapeutiques ont été tentés. Deux études ont montré que l'EPA sous forme d'ester éthylique, à la dose de 2 g/jour, serait efficace dans le traitement de dépressions incomplètement maîtrisées par les traitements classiques [20]. 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). Le DHA lui-même est efficace dans les dépressions mineures, mais pas dans celles qualifiées de majeures. 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, alors que les résultats d'une autre étude sont négatifs. Un autre travail montre que la supplémentation en DHA à raison de 200 mg par jour pendant 4 mois après l'accouchement prévient la diminution de la concentration de DHA de leurs hématies, mais ne modifie pas le sentiment de dépression estimé par auto-évaluation. Le traitement par les acides gras oméga-3 (à raison de 9,6 g quotidiens pendant 8 semaines) a montré une diminution importante des symptômes dans les cas de dépression majeure [21]. En tout état de cause, l'EPA semble augmenter l'action des antidépresseurs [22].

Dans la maladie bipolaire (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 [23] ; le traitement avec des acides gras oméga-3 pourrait alors être utile dans des conditions bien précises.

5 - SCHIZOPHRÉNIE

Les schizophrènes qui absorbent le plus de poisson présentent des signes cliniques moins sévères [24]. Les concentrations en DHA et EPA sont diminuées dans les membranes des érythrocytes des malades, sans qu'il y ait de relation entre le degré d'altération du profil en acides gras et la gravité des signes cliniques. De tels résultats n'ont pas été retrouvés dans une autre étude. En fait, il pourrait exister des sous-groupes de malades chez lesquels les oméga-3 seraient plus particulièrement concernés. Le traitement avec une huile de poisson (10 g/jour pendant 6 semaines) améliore les symptômes [25]. L'administration d'acides gras oméga-3 durant 3 mois, en supplément de traitements anti-psychotiques ayant duré au moins 6 mois, réduit les symptômes résiduels et les dyskinésies [26].

6 - DÉMENCES

Dans l'étude dite de Rotterdam, le risque de démence avec composante vasculaire est inversement corrélé avec la consommation de poisson riche en acides gras oméga-3 [27], observation non confirmée par une autre étude. Plus spécifiquement, une forte consommation d'acides gras insaturés et de graisses nonhydrogénées protégerait contre la maladie d'Alzheimer [28]. En France, la consommation de poisson au moins une fois par semaine induit une diminution du risque de 34 % pour toutes les démences quelle qu'en soit la forme, et de 31 % pour la démence d'Alzheimer [29]. Aux États-Unis, une étude a montré que la prévalence de la maladie d'Alzheimer est diminuée de 60 % chez les personnes qui consomment environ 60 mg de DHA par jour (apportés par au moins une part de poisson par semaine) [30]. Au Japon, il en est globalement de même.

Pour ce qui concerne les marqueurs 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 [31]. En revanche, dans une étude, les acides gras oméga-3 sériques ne sont pas altérés.

Il convient de ne pas négliger le fait qu'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 aggrégation plaquettaire et des dysfonctionnements endothéliaux. Le risque cardiovasculaire augmente celui de démence, en particulier vasculaire. Une étude suggère qu'un mélange d'ALA et d'acide linoléique dans un rapport quantitatif de 1/4 améliore la qualité de la vie de malades alzheimeriens [32]. Mais ces observations n'ont pas été reproduites.

Les pertes cognitives au cours du vieillissement sont un problème qui mérite d'être traité séparément. En France, une étude très récente a montré que le déficit cognitif dû au vieillissement dans la population est en relation avec la diminution du rapport oméga-3/oméga-6 des érythrocytes [33].

7 - CONCLUSIONS

Très globalement, pour ce qui concerne le rôle des acides gras oméga-3 en psychiatrie, la majorité des résultats obtenus à ce jour portent sur la prévention (notamment de dépression, de démence et de maladie bipolaire) par la consommation de poisson gras. 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 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 for-

tiori de même, dans le cadre de compléments alimentaires 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 chimique 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 en psychiatrie. Les multiples hypothèses mécanistiques évoquées dans le domaine de la psychiatrie ne seront réellement pertinentes que quand l'intervention des acides gras oméga-3 aura été démontrée de manière irréfutable.

La sécurité est donc de rechercher les acides gras oméga-3 dans les aliments qui les contiennent naturellement et notamment ceux qui apportent plusieurs décigrammes quotidiens d'ALA. En effet, la consommation moyenne quotidienne est inférieure à 1 g, alors que les ANC journaliers sont, respectivement, de 2 et de 1,6 g pour les hommes et les femmes adultes. En pratique il faudrait privilégier les huiles de colza (au premier chef), de noix (mais elle est plus onéreuse que celle de colza), de soja (mais elle contient de l'acide linoléique, oméga-6, en grande quantité). En ce qui concerne les très longues chaînes oméga-3, les sources sont les poissons gras sauvages et d'élevage (si leur alimentation a été satisfaisante [34]) ainsi que les œufs « oméga-3 », c'est-à-dire Benific® et Columbus®. Les aliments, comme le yaourt ou le lait entre autres, supplémentés avec des micro-géllules contenant des triglycérides d'huile de colza ou de poisson, sont aussi tout à fait intéressants dans l'objectif de pallier le déficit alimentaire en acides gras oméga-3. Les ANC quotidiens pour le DHA sont respectivement de 120 et de 100 mg pour les hommes et les femmes adultes. Le facteur de bio-équivalence de 10 qui permet de convertir en ALA les apports en DHA et EPA est généralement retenu (notamment par l'AFSSA), mais il est en fait variable selon le sexe, l'âge et les situations physiologiques, facteurs qui ne peuvent encore être pris en compte, par manque de données.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BOURRE J.-M., 2004. Effets des nutriments (des aliments) sur les structures et les fonctions du cerveau : le point sur la diététique du cerveau. *Rev Neurol*, **160**, 767-792.
2. BOURRE J.-M., FAIVRE A., DUMONT O., *et al.*, 1983. Effect of polyunsaturated fatty acids on fetal mouse brain cells in culture in a chemically defined medium. *J Neurochem*, **41**, 1234-1242.
3. BOURRE J.-M., PASCAL G., DURAND G., MASSON M., DUMONT O., PICIOTTI M., 1984. 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*, **43**, 342-348.
4. BOURRE J.-M., FRANÇOIS M., YOUYOU A., *et al.*, 1989. 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*, **119**, 1880-1892.
5. BOURRE J.-M., 2004. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during ageing. *J Nutr Health and Aging*, **3**, 163-174.
6. BOURRE J.-M., 2004. La vérité sur les oméga-3. *Éditions Odile Jacob*.
7. FRANCES H., COUDEREAU J.-P., SANDOUK P., CLEMENT M., MONIER C., BOURRE J.-M., 1996. Influence of a dietary alpha-linolenic acid deficiency on learning in the Morris water maze and on the effects of morphine. *Eur J Pharmacol*, **298**, 217-225.
8. CHALON S., VANCASSEL S., ZIMMER L., GUILLOTEAU D., DURAND G., 2001. Polyunsaturated fatty acids and cerebral function: focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids*, **36**, 937-944.
9. IRIBARREN C., MARKOVITZ J.-H., JACOBS D.R., SCHREINER P.J., DAVIGLUS M., HIBBELN J.R., 2004. Dietary intake of n-3, n-6 fatty acids and fish: Relationship with hostility in young adults-the CARDIA study. *Eur J Clin Nutr*, **58**, 24-31.
10. HAMAZAKI T., THIENPRASERT A., KHEOVICHAI K., SAMUHASANEETOO S., NAGASAWA T., WATANABE S., 2002. The effect of docosahexaenoic acid on aggression in elderly Thai subjects-a placebo-controlled double-blind study. *Nutr Neurosci*, **5**, 37-41.
11. RICHARDSON A.J., CALCIN C.M., CLISBY C., *et al.*, 2000. Fatty acid deficiency signs predict the severity of reading and related difficulties in dyslexic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **63**, 69-74.
12. STEVENS L., ZHANG W., PECK L., *et al.*, 2003. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids*, **38**, 1007-1021.
13. VANCASSEL S., DURAND G., BARTHELEMY C., 2001. Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **65**, 1-7.
14. JOHNSON S.M., HOLLANDER E., 2003. Evidence that eicosapentaenoic acid is effective in treating autism. *J Clin Psychiatry*, **64**, 848-849.
15. BUYDENS-BRANCHEY L., BRANCHEY M., MCMAKIN D.L., HIBBELN J.R., 2003. Polyunsaturated fatty acid status and relapse vulnerability in cocaine addicts. *Psychiatry Res*, **120**, 29-35.
16. HIBBELN J.R., SALEM N., 1995. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr*, **62**, 1-9.
17. TANSKANEN A., 2001. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatr Serv*, **52**, 529-531.
18. HIBBELN J.R., 2002. Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord*, **69**, 15-29.
19. OTTO S.J., DE GROOT R.H., HORNSTRA G., 2003. Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **69**, 237-243.

20. PEET M., HORROBIN D.F., 2002. 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*, **59**, 913-919.
21. SU K.P., HUANG S.Y., CHIU C.C., SHEN W.W., 2003. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, **13**, 267-271.
22. MURCK H., SONG C., HORROBIN D.F., UHR M., 2004. Ethyl-eicosapentaenoate and dexamethasone resistance in therapy-refractory depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, **7**, 341-349.
23. NOAGHIUL S., HIBBELN J.R., 2003. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry*, **160**, 2222-2227.
24. PEET M., LAUGHARNE J.D., MELLOR J., RAMCHAND C.N., 1996. Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **55**, 71-75.
25. LAUGHARNE J.D., MELLOR J.E., PEET M., 1996. Fatty acids and schizophrenia. *Lipids*, **31**, S163-S165.
26. EMSLEY R., MYBURGH C., OOSTHUIZEN P., VAN RENSBURG S.J., 2002. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, **159**, 1596-1598.
27. KALMIJN S., LAUNER L.J., OTT A., WITTEMAN J.C., HOFMAN A., BRETELER M.M., 1997. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*, **42**, 776-782.
28. MORRIS M.C., EVANS D.A., BIENIAS J.L., et al., 2003. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*, **60**, 194-200.
29. BARBERGER-GATEAU P., LETENNEUR L., DESCHAMPS V., PERES K., DARTIGUES J.F., RENAUD S., 2002. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*, **325**, 932-933.
30. MORRIS M.C., EVANS D.A., BIENIAS J.L., et al., 2003. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*, **60**, 940-946.
31. CONQUER J.A., TIERNEY M.C., ZECEVIC J., BETTGER W.J., FISHER R.H., 2000. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids*, **35**, 1305-1312.
32. YEHUDA S., RABINOVITZ S., CARASSO R.L., MOSTOFKY D.I., 1996. Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patients quality of life. *Int J Neurosci*, **87**, 141-149.
33. HEUDE B., DUCIMETIERE P., BERR C., 2003. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes - The EVA Study. *Am J Clin Nutr*, **77**, 803-808.
34. BOURRE J.-M., 2003. Alimentation animale et valeur nutritionnelle induite sur les produits dérivés consommés par l'homme : les lipides sont-ils principalement concernés ? *OCL*, **10**, 405-423.