

Exactitudes, hypothèses et idées fausses : acides gras oméga-3 et psychiatrie



Les acides gras oméga-3, dénommés "les oméga-3", constituent une famille d'acides gras dont le premier élément est nutritionnellement indispensable pour l'homme, donc obligatoirement trouvé dans l'alimentation. Avec son homologue de la famille oméga-6, ils ont constitué ce qui fut dénommé vitamine F, terminologie désuète.

Or, le cerveau constitue l'organe le plus riche en lipides (en graisses, les deux mots sont synonymes), en termes de concentration, il se situe juste après le tissu adipeux. Tous les lipides du cerveau, formés d'acides gras, participent presque exclusivement aux structures des membranes biologiques (et n'ont donc aucun rôle de réserve énergétique), 1/3 des acides gras poly-insaturés sont de la famille oméga-3, par conséquent obligatoirement d'origine alimentaire. Ces oméga-3 ont constitué la première démonstration expérimentale cohérente de l'effet de substances alimentaires (des nutriments) sur la structure et la fonction du cerveau. D'abord en culture de cellules de cerveau dissocié (Bourre, 1983), ensuite *in vivo*, sur les cellules du cerveau (Bourre, 1984), enfin sur des paramètres physicochimiques, biochimiques, physiologiques neurosensoriels et comportementaux (Bourre, 1989). 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 intellectuelles (Bourre, 2003d).

J.-M. BOURRE



*Membre de l'Académie de Médecine, directeur de l'unité de recherches Inserm 26 de neuro-pharmacologie nutritionnelle, Inserm U 26, hôpital Fernand Widal, 200, rue du Faubourg Saint-Denis, 75475 Paris Cedex 10



Compte tenu de la richesse du cerveau en acides gras poly-insaturés, il est logique qu'ils soient impliqués, depuis très peu de temps, dans les maladies neuropsychiatriques ainsi que dans le déclin cognitif associé au vieillissement. Bien que les oméga-3 semblent efficaces dans la prévention du stress, leur rôle comme régulateur de l'humeur et modulateur de la libido est pour le moins sujet à discussion, faute de preuves expérimentales, chez le modèle animal comme chez l'homme. Les oméga-3 alimentaires participent à la prévention de certaines affections, dont la dépression, mais aussi la démence, notamment celle de la maladie d'Alzheimer. Leur implication dans la dépression majeure et la maladie maniaco-dépressive (trouble bipolaire) est discutable. L'éventuelle implication des oméga-3 dans certaines maladies comme la dyslexie, l'autisme et la schizophrénie n'induisent certainement pas nécessairement une participation des aliments.

Leur déficit peut altérer le bon renouvellement des membranes, et donc accélérer le vieillissement cérébral ; toutefois, ne sont pas encore clairement définis les rôles respectifs de la composante vasculaire d'une part (sur laquelle les oméga-3 sont puissamment actifs) et du parenchyme cérébral lui-même d'autre part. Il convient de noter que les microvaisseaux cérébraux, qui contrôlent l'approvisionnement du cerveau et assurent une bonne part de l'ef-

ficacité de la barrière hémato-encéphalique, sont sensibles à la présence des oméga-3. L'insuffisance d'apport en oméga-3 dans l'alimentation actuelle des Français nécessiterait une correction sérieuse de certaines habitudes alimentaires, visant en particulier à sélectionner les aliments réellement riches en ces acides.



Introduction

Les acides gras oméga-3, qui seront dénommés dans cette revue "les oméga-3", simplification terminologique actuellement largement retenue (consulter la légende de la figure), ont récemment fait irruption dans le domaine de la psychiatrie. Or, ils sont déjà largement impliqués dans plusieurs domaines de la médecine, y compris ceux touchant le fonctionnement du cerveau. Ainsi, après de multiples expérimentations d'abord chez les modèles animaux, ensuite en clinique humaine, les oméga-3 ont largement fait la preuve de leur efficacité d'une part dans le cadre du développement du cerveau (et des organes sensoriels) du nourrisson, d'autre part au niveau de la prévention et du traitement de certains aspects des maladies cardiovasculaires obstructives ; l'huile de chair de poisson a constitué un médicament remboursé par la Sécurité sociale, avec pour indication principale la réduction de l'hypertriglycéridémie. Leur inté-

rêt concerne aussi les maladies inflammatoires, le diabète et même l'ostéoporose. Si des résultats intéressants ont été récemment obtenus dans la démence et la dépression, des extrapolations non justifiées d'utilisation pour d'autres pathologies psychiatriques ont été faites. Nombre d'études portant sur la dépression et la démence sont épidémiologiques, et concernent la consommation de poisson, donc l'absorption d'oméga-3. La justification de la prescription de gélules (dont certaines des formulations ne reposent pas sur des expérimentations ou des essais) est étayée sur trop peu d'études pour être acceptable. L'objectif de cette mise au point est de faire le point des connaissances scientifiques et médicales concernant les oméga-3 en psychiatrie.

Les acides gras oméga-3 (Figure 1, sa légende explicite les définitions des oméga-3) constituent une famille dont le premier élément est l'acide alpha-linolénique (18:3 oméga-3, principalement trouvé dans le règne végétal) ; les autres membres 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 docosahéxanoïque, dit cervonique, 22:6 oméga-3). Les oméga-3 sont l'objet d'un intérêt considérable, dépassant le corps médical et celui de la diététique, au point d'être utilisés à des fins de publicité dans tous les médias et quelques livres. L'AFSSA (L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments), s'en est d'ailleurs trouvé dans l'obligation d'émettre en juillet 2003 un avis quant aux allégations possibles, compte tenu des connaissances scientifiques et médicales, en se restreignant toutefois aux seules maladies cardiovasculaires. De multiples gélules sont mises sur le marché de la parapharmacie et du complément alimentaire, avec très récemment des visées sur le fonctionnement cérébral ; leur justification d'utilisation neuropsychiatrique n'est souvent pas étayée par des études sérieuses, surtout quand il s'agit de proposer des mélanges d'acides gras riches en EPA pour les uns, en DHA pour d'autres. L'allégation de "régulation de l'équilibre émotionnel" reste assez vague pour ne reposer sur aucune étude scientifique contrôlée. L'hypothèse selon laquelle les oméga-3 pourraient remplacer nombre de médicaments psychotropes semble dangereuse, sinon extrêmement prématurée, compte tenu de l'absence de données scientifiques et médicales, en clinique humaine comme en expérimentation animale. Il n'en reste pas moins vrai que les oméga-3 présentent un intérêt considérable en prévention et traitement de pathologies, y compris en psychiatrie.

Il est trop souvent négligé le fait que le cerveau soit matériellement un organe comme les autres, c'est-à-dire élaboré à partir de substances puisées dans l'alimentation, obligatoirement pour certaines. Or,

le cerveau constitue l'organe le plus riche en lipides (en graisses, les deux mots sont synonymes), il se situe immédiatement après le tissu adipeux en termes de concentration. Tous ses lipides, en particulier les phospholipides, participent aux structures des membranes biologiques, en aucun cas ils ne sont utilisés à des fins énergétiques. Ces phospholipides sont formés d'acides gras ; 1/3 des acides gras cérébraux sont poly-insaturés, donc dérivés des acides gras indispensables obligatoirement d'origine alimentaire, parmi ceux-ci, 1/3 environ sont issus de la famille oméga-3. Les oméga-3 sont donc à prendre sérieusement en compte dans le cadre du cerveau et de ses fonctions supérieures (Bourre, 2003d). Malgré cela, jusqu'à une date récente, il a été dénié aux aliments la capacité d'avoir une influence sur les structures de cet organe, et donc sur son fonctionnement.

D'autant que les lipides, et plus particulièrement les oméga-3, ont constitué la première démonstration expérimentale cohérente de l'effet de substances alimentaires (les nutriments) 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'acide alpha-linolénique, mais aussi les très longues chaînes carbonées oméga-3 et oméga-6 (Bourre, 1983). Il a ensuite été démontré que la carence en acide alpha-linolénique altérait le cours du développement cérébral, perturbait la composition et la physicochimie des membranes des cellules du cerveau, neurones, oligodendrocytes, astrocytes et organites comme la myéline et les terminaisons nerveuses, les synaptosomes (Bourre, 1984). Cette carence se traduit par des modifications physicochimiques, induisant des perturbations biochimiques et physiologiques, elle génère des perturbations neurosensorielles 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'oméga-3 alimentaires n'induisent aucune modification dans le cerveau (Bourre, 1989). En conséquence, la nature des acides gras oméga-3 présents dans les laits adaptés pour nourrissons (prématurés comme nés à terme) conditionne leurs capacités visuelles et cérébrales, y compris intellectuelles, mesurées par le quotient de neurodéveloppement et le quotient intellectuel, par exemple. De ce fait, tous les laits adaptés contiennent au moins de l'acide alpha-linolénique ; en quantités équivalentes à celles du lait des femmes, qui en contient naturellement (Guesnet, 1993, 1999).

Il convient de noter que des expérimentations diverses et variées ont été réalisées sur le cerveau de nombreux modèles animaux, portant sur les conséquences biochimiques, les paramètres physicochi-

miques membranaires, les activités enzymatiques et celles de transporteurs, les neuromédiateurs, les données électrophysiologiques et comportementales. 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 traitées. Elles ont été rappelées dans une revue précédente (Bourre, 2003c, d), et ont même fait l'objet de livres grand public (Bourre, 1990, 2003a).

Sur le plan de la physiologie, il faut distinguer deux modalités d'action des acides gras, notamment oméga-3 : l'une sur le long terme, l'autre sur le court terme. Pour le long terme, ils agissent sur les compositions des membranes, et donc sur leurs fonctions ; cette hypothèse est étayée par de nombreuses études, en particulier celles portant sur le développement cérébral et celles montrant la prévention de la démence, y compris celle d'Alzheimer, par les oméga-3 alimentaires. Pour le court terme, il est possible de proposer que les acides gras interviennent par l'intermédiaire du métabolisme des phospholipides et donc par la modulation des transductions des signaux ; mais il ne s'agit actuellement que d'hypothèses. Parmi celles-ci, sont évoquées les relations avec l'inflammation. Certes, lors de la dépression, des signes biologiques d'inflammation sont présents ; il est par ailleurs exact que les oméga-3 préviennent et traitent dans une certaine mesure ces signes, mais il est prématuré (cela constitue un sophisme compte tenu des connaissances actuelles) d'affirmer que les oméga-3 préviennent la dépression en traitant l'inflammation. Il ne peut exister que des relations de concomitance, et non pas de causalité.

En conséquence de ces considérations, il faut schématiquement distinguer deux conceptions d'implication des acides gras au niveau de la physiologie du cerveau. 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. Par exemple, dans la schizophrénie, voire dans l'autisme, le métabolisme des acides gras est impliqué, mais il s'agit de chemins biochimiques dans lesquels il n'y a pas de relation avec l'alimentation, sauf que les molécules mises en cause sont d'origine alimentaire ; une correction de la pathologie par des voies nutritionnelles est donc peu évidente.

Fort logiquement, la psychiatrie s'est intéressée aux oméga-3 pour plusieurs raisons préliminaires. La première réside dans le fait que le cerveau est extrêmement riche en oméga-3. La deuxième est la conséquence directe des études réalisées chez les modèles expérimentaux qui ont montré que la carence en oméga-3 induit des déficits comportementaux et cognitifs, en particulier au niveau de l'apprentissage (Bourre,

1989) de la mémorisation et de l'habituation (Frances, 1996b, 2000), de réactions à la morphine (Frances, 1996b), associés à des anomalies du métabolisme de certains neurotransmetteurs (Kodas, 2002) ; déficits de tous ordres qui sont éventuellement corrigés par une alimentation adaptée (Carrié, 2000a, b, c ; 2002). Par conséquent, l'intérêt des oméga-3 dans le cadre des maladies psychiatriques est clairement posé depuis peu (Freeman, 2000 ; Maidment, 2000). Ces acides gras ont même été inclus parmi les substances psycho-actives naturelles (Fugh-Berman, 1999).

Toutefois, même pour ce qui concerne les oméga-3, les rôles respectifs de la composante vasculaire d'une part et du parenchyme cérébral d'autre part, ne sont pas encore clairement définis. Il reste important de retenir que les microvaisseaux cérébraux (dénommés aussi "capillaires sanguins"), qui contrôlent l'approvisionnement du cerveau et assurent une bonne part de l'efficacité de la barrière hémato-encéphalique, sont sensibles à la présence des oméga-3 (Homayoun et al., 1988 ; Ziylan et al., 1992). Ainsi, une relation est faite entre la démence et le risque cardiovasculaire, le dénominateur commun étant le déficit en oméga-3, auquel se rajoute une augmentation des concentrations en homocystéine (Severus, 2001). D'autant que l'hyperhomocystéinémie constitue un risque psychiatrique au cours du vieillissement (Reutens, 2002). Les oméga-3 interviennent dans le cadre de la prévention des maladies vasculaires, au titre de l'acide alpha-linolénique qui lutte contre l'agrégation plaquettaire et l'inflammation, et des longues chaînes (EPA et DHA) qui modulent les triglycérides sériques ; tous interviennent dans la qualité des muscles des parois vasculaires, sur la pression sanguine, etc.

Le stress

Afin de lutter contre le stress, un rapport alimentaire optimal oméga-3/oméga-6 (égal à 5) a été défini, il protégerait en particulier des altérations de l'hippocampe contre les excès de cortisol et de corticostéroïdes (Yehuda, 2000). Par ailleurs, une série d'études portant sur le contrôle de l'agressivité d'étudiants, a fait proposer le DHA pour lutter contre le stress (Hamazaki, 2000).

La "modulation de l'humeur"

Pour ce qui concerne l'humeur, la question est de savoir s'il ne s'agit en fait que d'une affirmation marketing assurant la promotion de gélules, dont la composition est en elle-même discutable, car ne reposant pas sur des bases expérimentales référencées dans les banques de données internationales de type medline.

Quelques publications existent cependant dans le domaine. Ainsi, il est affirmé, mais

sans réelle preuve, que le DHA a un effet stabilisateur de l'humeur (Fugh-Berman, 1999), mais les arguments ne sont que théoriques (Young, 2003). Cependant, au cours d'une enquête, il a été montré en Nouvelle-Zélande, sur une cohorte de 4664 sujets âgés de plus de 15 ans, que la perception personnelle d'un meilleur état de santé mentale et physique est en proportion de la consommation de poisson, donc d'oméga-3, qui sont de ce fait considérés comme des stabilisateurs de l'humeur (Silvers, 2002). En revanche, en Angleterre, une étude montre que la consommation de poissons n'améliore pas l'humeur de personnes dépourvues de dépression (Ness, 2003). Pour un auteur australien, manger régulièrement des repas normaux (incluant des oméga-3) et prendre un petit déjeuner consistant améliorent l'humeur et les performances cognitives (Lombard, 2000). Ces acides gras participent donc à une hygiène générale de vie, plutôt qu'ils n'agissent du fait de leurs particularités biochimiques. Il est intéressant de noter que les oméga-3 diminueraient la perception de la douleur, en impliquant directement les processus neuronaux et gliaux qui génèrent la douleur inflammatoire (Shapiro, 2003). L'effet de l'huile d'olive a même été étudié (Puri, 2000) ! Une étude japonaise, réalisée en double aveugle, a même montré que l'absorption de DHA diminue les tendances agressives chez les étudiants (Hamazaki, 1996).

Chez les personnes âgées, il existerait une relation entre les acides gras oméga-3 et le niveau de dépression, exclusion faite des phénomènes inflammatoires, de l'athérosclérose et d'autres facteurs confondants, suggérant donc un effet de ces acides gras sur l'humeur (Tiemeier, 2003). Un mélange d'oméga-3, riche en EPA, confectionné dans le but de "réguler l'équilibre émotionnel" et de favoriser les "émotions positives" ne repose pas encore sur des publications scientifiques ou médicales référencées.

Certes, les oméga-3 occupent une place quantitativement importante dans les spermatozoïdes (Lin, 1993 ; Conquer, 2000a). Par ailleurs, ils interviennent dans les processus gynécologiques (douleurs menstruelles, qualité et longueur de la grossesse, cancerisation) (Terry, 2002). La tentation est grande pour certains de leur affecter un rôle sur la qualité de la libido ; mais aucune preuve n'existe, sauf une évocation spéculative dans une seule publication (Peet, 2002).

Les dépressions

Il n'a pas manqué d'être observé que l'augmentation de la prévalence de la dépression depuis une cinquantaine d'années pourrait être mise en parallèle avec des modifications profondes des comportements alimentaires et associée avec la nature des aliments privilégiés, caractérisée en particulier par une diminution de ceux qui contiennent les oméga-3 (Colin, 2003). En Colombie bri-

tannique, 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 réintroduction de ces aliments (Bates, 1990). Il y a une corrélation entre la diminution de la consommation d'oméga-3 et le risque de dépression (Hibbeln, 1995). 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 (Chiu, 2003). En Crète, une relation inverse entre la teneur en DHA dans le tissu adipeux et le risque de dépression a été démontrée (Mamalakis, 2002).

Toutefois, la prescription d'oméga-3 n'a pas fait ses preuves dans la dépression majeure, notamment le post-partum (Hibbeln, 2002), ni la mélancolie (Marangell, 2003), en contradiction avec une autre étude (Su, 2003), elle ne concernerait que les dépressions dites mineures (Mischoulon, 2000). Le traitement spécifique avec l'EPA serait utile dans la dépression (Puri, 2001). Une seule étude a montré que l'EPA sous forme d'ester éthylique, à la dose de 1 g/jour, serait efficace dans le traitement de dépressions rebelles aux traitements psychiatriques classiques (Peet, 2002).

Dans l'examen de la relation entre la dépression et l'alimentation, en fait, le rapport oméga-6/oméga-3 constitue un index significatif (Bruinsma, 2000). Une augmentation du rapport acide arachidonique/EPA est en relation avec un accroissement du risque de dépression (Adams, 1996). Des anomalies similaires sont retrouvées dans les esters du cholestérol et les phospholipides plasmatiques (Maes, 1999). Plus précisément, la sévérité de la dépression est proportionnelle à la diminution des oméga-3 dans les membranes érythrocytaires (Edwards, 1998), qui pourrait être en relation avec des dommages oxydatifs (Peet, 1998). La relation entre les modifications des acides gras, le risque de dépression et le vieillissement reste à faire (Tiemeier, 2003). Une réduction de la consommation d'acides gras oméga-3 induirait un risque de dépression et de suicide, peut-être en augmentant l'activité sérotoninergique centrale et en diminuant les comportements impulsifs et agressifs (Brunner, 2002).

Même si les oméga-3 ne concernent que certaines formes de dépression, leur utilité pourrait être intéressante en santé publique en évitant un nombre non négligeable de suicides ; sachant que 50 % environ des 12000 suicides en France sont réalisés lors d'états dépressifs. Des études épidémiologiques rétrospectives fournissent des indications positives, il convient d'attendre les résultats d'études d'intervention, randomisées multicentriques et en double aveugle.

Dans la maladie bipolaire, chez le **maniaco-dépressif**, les quelques résultats publiés sont contradictoires, notamment du fait des classifications selon les pays. Certes, une diminution du DHA et de l'acide arachidonique, sans modification

des teneurs totales en oméga-3 et oméga-6, est notée dans les érythrocytes des malades concernés (Chiu, 2003). Le traitement avec des oméga-3 pourrait être efficace, au moins sur le court terme (Stoll, 1999). En revanche, le DHA en monothérapie s'est montré inefficace (Marangell, 2003). Des problèmes méthodologiques sont à prendre en compte (Stoll, 2001). Le traitement pourrait être considéré comme agissant au niveau des seconds messagers chimiques (Post, 1999). Dans l'addiction à la cocaïne, la vulnérabilité à la rechute serait plus grande quand le statut en acides gras poly-insaturés est moins bon (Buydens-Branchey, 2003).

D'une manière générale, les acides gras oméga-3 ne concernent très probablement pas les **affections somatiques dépressogènes** neurologiques (maladie de Parkinson, tumeur, épilepsie temporelle, les traumatismes crâniens-cérébraux) ou endocriniennes (hypo ou hyperthyroïdie, etc.) ; sans négliger la déficience en vitamine B12 (et dans une moindre mesure en folates, c'est-à-dire en vitamine B9), dont les symptômes psychiatriques précèdent les signes hématologiques. En revanche, il n'est pas illusoire que les oméga-3 soient peut-être intéressants dans la dépression hivernale saisonnière, car ils modulent chez l'animal certaines activités de la glande pinéale, en particulier la sécrétion de mélatonine.

Résultat qui demande à être confirmé, et expliqué : l'efficacité des traitements classiques par les antidépresseurs ne s'accompagne pas, semble-t-il, de la normalisation des acides gras oméga-3 (Coppen, 2000a ; Maes, 1999).

Les démences

Une étude épidémiologique récente réalisée en France, dans le sud-ouest, montre que la consommation du poisson sauvage exerce manifestement un effet protecteur contre la démence. Cet effet a été déterminé par l'analyse de participants à la cohorte dite "PAQUID" portant sur 1416 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 ; celles 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 ; la réduction est de 31 % pour celle de type d'Alzheimer (Barberger-Gateau, 2002). Plus spécifiquement, une autre étude portant sur un suivi de 3,9 années, sur 815 malades âgés de 65 à 94 ans, entre 1993 et 2000, montre une forte consommation d'acides gras insaturés et de graisses non hydrogénées et protégerait contre la maladie d'Alzheimer, le contraire étant observé avec les graisses saturées (Morris, 2003). Il est important de noter que, en fait, les malades ont absorbé moins d'oméga-3 avant le début de la maladie, la baisse de consommation (en particulier de poisson) n'est

donc pas la conséquence de la démence (Otsuka, 2000). Quoi qu'il en soit, il est évident que la maladie d'Alzheimer s'accompagne d'altérations graves au niveau des acides gras poly-insaturés des phospholipides cérébraux (Soderberg, 1991), mais il n'est pas déterminé quelle est la part de la cause et celle de la conséquence.

Une étude française très récente a montré que le déficit cognitif, au cours du vieillissement, est en relation avec la diminution du rapport oméga-3/oméga-6 des érythrocytes (Heude, 2003). Des teneurs plasmatiques basses en acides gras oméga-3 (y compris en DHA) constituent des facteurs de risque pour divers types de démences, y compris celle d'Alzheimer (Conquer, 2000b). 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 oméga-3 (Kalmijn, 1997), observation non confirmée par une autre étude (Engelhart, 2002). Il existe des facteurs nutritionnels communs entre la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer, au niveau de l'excès d'oméga-6 et du déficit en oméga-3, ce qui induirait des altérations au niveau de la microvascularisation, avec inflammation chronique, agrégation plaquettaire et dysfonctionnements endothéliaux (Otsuka, 2002). Cette proposition expliquerait que les perturbations cognitives chez l'homme très âgé sont positivement corrélées avec la consommation d'acide linoléique, négativement avec celle de poisson (Kalmijn, 1997).

Un mélange d'acide alpha-linolénique et d'acide linoléique dans un rapport quantitatif de 5 améliore la qualité de la vie de malades alzheimeriens, mesurée par des tests divers (orientation spatiale, coopération, humeur, appétit, mémoire à court et à long terme, hallucinations, sommeil), mais il n'a aucun effet sur les problèmes urinaires (Yehuda, 1996).

L'implication des oméga-3 dans l'alcoolisme et la démence alcoolique n'a pas été étudiée, bien qu'il ait été démontré que leur présence module les effets de l'alcool, par exemple au niveau des terminaisons nerveuses de l'animal expérimental (Zérouga, 1991).

La schizophrénie

Hypothèses intéressantes : des altérations dans le métabolisme des phospholipides ont été hypothétiquement impliquées dans la genèse de la schizophrénie, comme prix à payer dans l'humanisation, compte tenu du fait quantitatif que les phospholipides représentent environ 60 % du poids sec des lipides du cerveau (Horrobin, 1998). Les concentrations en DHA et EPA sont diminuées dans les membranes des érythrocytes (considérées comme des modèles des membranes des cellules nerveuses) des malades schizophréniques, 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 (Assies, 2001). De tels résultats n'ont pas été retrouvés dans une autre étude, le tabagisme y semblant alors un facteur discriminant (Hibbeln, 2003). Des anomalies dans le renouvellement des phospholipides cérébraux ont été évoquées dans la schizophrénie (Fenton, 2000) ; le traitement spécifique avec l'EPA serait utile (Puri, 2000).

Handicap infantile

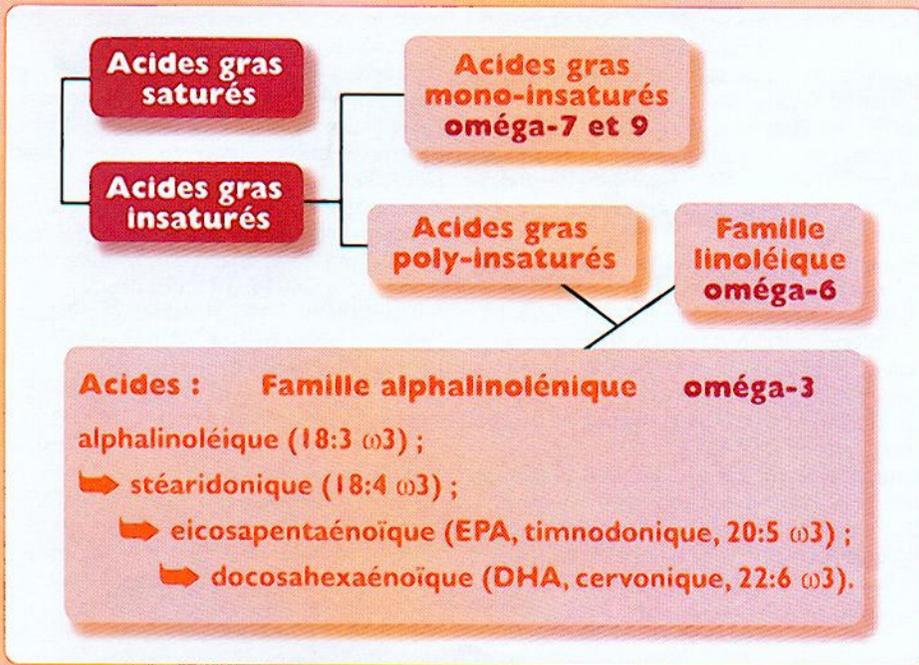
Tout d'abord, du fait de leurs pathologies et des difficultés de leur alimentation assistée, les enfants handicapés neurologiques absorbent insuffisamment d'oméga-3, comme le montre, dans leur sérum, la présence des marqueurs de carence de la famille oméga-6 (afin de compenser le déficit en oméga-3), avec spécifiquement la présence des 20:3 ω 9 et le 22:5 ω 6, ce qui n'est pas favorable au bon renouvellement de leurs structures cérébrales déjà atteintes (Hals, 2000).

Les altérations observées au niveau de la composition en acides gras dans certaines maladies, comme la céroïde lipofuscinose neuronale infantile associée à une démence, sont secondaires (Vallat, 1985). Les effets favorables du DHA dans le cadre du traitement de la maladie peroxydomale de Zellweger (Martinez, 2001) ne constituent qu'une compensation d'un métabolisme déficient. Dans l'adréno-leuco-dystrophie, ce sont les acides gras saturés qui sont impliqués (Moser, 1995), l'origine d'une part par synthèse *in situ* et d'autre part alimentaire de ceux-ci est documentée depuis de nombreuses années (Bourre, 1976, 1977). Des anomalies lipidiques ont été trouvées dans le syndrome de Down (trisomie 21) (Brooksbank, 1989), sans réellement toucher les acides gras oméga-3 (Brooksbank, 1985) ; ces acides gras ne semblent d'ailleurs pas affectés par l'augmentation du stress oxydatif (Pastor, 1998).

Dans la dyslexie, des anomalies dans le profil en acides gras du sang ont été mises en évidence, seulement chez les garçons mais pas chez les filles, suggérant une anomalie du métabolisme des acides gras dans cette pathologie (Richardson, 2000a, b).

Dans l'autisme, au niveau des hématies, une diminution des acides gras poly-insaturés à très longues chaînes carbonées est observée, avec, curieusement, des variations selon les modes de congélation des échantillons (Bell, 2000). Une diminution des oméga-3 du sérum sanguin avec réduction de 23 % du DHA mais sans modifications des oméga-6 a été notée (Vancassel, 2001). Il a été affirmé, mais dans une seule étude, que l'EPA peut participer au traitement de cette maladie (Johnson, 2003). Des anomalies de la transduction des signaux impliquant les phospholipides ont été spéculées (Puri, 2002). Des considérations théoriques similaires peuvent être

Figure 1 : Les éléments de la famille oméga-3 parmi les divers acides gras



En biologie comme en chimie, les acides gras participent à la structure de la plus grande part des lipides, dont ils assurent l'identité. Les mots "lipide" et "graisse" sont strictement synonymes.

Une graisse est qualifiée de poly-insaturée quand une bonne part de ses acides gras constitutifs sont poly-insaturés ; ces acides gras sont qualifiés d'indispensables car l'organisme humain ne peut absolument pas les synthétiser, ni les transformer l'un en l'autre. Parmi les acides gras poly-insaturés se distinguent les acides gras oméga-6, dont le premier élément est l'acide linoléique (avec 18 atomes de carbone, 18:2 oméga-6 ; ce qui s'écrit aussi 18:2 ω6) ; et la famille oméga-3, dont le premier élément est l'acide alpha-linoléique (lui aussi avec 18 atomes de carbone, mais de structure

chimique différente des précédents du fait du nombre des insaturations, et de leurs positionnements sur la chaîne carbonée, 18:3 oméga-3 ; écrit 18:3 ω3).

Le vocable "les oméga-3" est justifié, car cette famille comporte 4 éléments principaux, qui se suivent métaboliquement par insertions successives de doubles liaisons chimiques et par additions de couples de 2 carbones. D'abord l'acide alpha-linoléique (18 atomes de carbone et 3 doubles liaisons chimiques, 18:3 ω3), précurseur de l'acide stéaridonique (18 atomes de carbone et 4 doubles liaisons, 18:4 ω3), lui-même suivi par l'EPA (*eicosapentaénoïque acid*, trivialement dénommé acide timnodonique car il a été découvert dans le thon, 20:5 ω3 ; avec 20 atomes de carbone et 5 doubles liaisons chimiques) et finalement le DHA (*docosa-*

hexaénoïc acid, aussi dénommé acide cervonique car il a été initialement découvert dans le cerveau, 22:6 ω6, avec 22 atomes de carbone, et 6 doubles liaisons chimiques). Tous les acides gras de la famille oméga-3 ont pour caractéristique commune de présenter une première double liaison chimie sur le 3^e carbone à partir de l'extrémité méthyle, biochimiquement non réactive ; comme elle est terminale et située à l'opposé de l'extrémité réactive acide (carboxyle), elle est logiquement qualifiée d'"oméga". En stricte nomenclature de chimie et de biochimie, cette caractéristique se dénomme "(n-3)", qui est d'ailleurs la seule retenue dans nombre de publications scientifiques et médicales, plutôt qu'oméga-3 ; 18:3 ω3 s'écrit alors 18:3 (n-3). Pour des raisons de commodité dactylographique et de pédagogie, la terminologie "oméga" sera probablement retenue partout.

Une graisse est qualifiée de saturée quand la majorité de ses acides gras sont saturés ; les principaux acides étant l'acide palmitique (16 atomes de carbone) et l'acide stéarique (18 atomes de carbone), l'acide lignocérique (24 atomes de carbone) est présent en grande quantité dans la myéline. Une graisse est qualifiée de mono-insaturée quand les acides gras mon-insaturés sont majoritaires, le principal étant l'acide oléique (18 atomes de carbone, une insaturation chimie, c'est-à-dire une double liaison entre deux atomes de carbone), la myéline est riche en acide nervonique, mono-insaturé à 24 atomes de carbone. L'origine obligatoirement alimentaire de l'acide oléique pour certains organes (Bourre, 1997), y compris le nerf périphérique mais pas le cerveau (Bourre, 2003b), reste l'objet d'études. La synthèse *in situ* dans le cerveau rend compte quantitativement de la majorité de l'acide lignocérique et de l'acide nervonique, mais une origine alimentaire n'est pas exclue (Bourre, 1977).

tenues à propos la schizophrénie, mais il a été montré que l'EPA est sans effet (Fenton, 2001).

Globalement, et généralement à titre d'hypothèse, au mieux dans le cadre de conclusions de certains travaux, il est supposé que des anomalies dans le métabolisme des phospholipides et donc dans les transductions des signaux peuvent être présentes dans un certain nombre de pathologies comportementales (Richardson, 2000a, b ; Ward, 2000). Ces pathologies mettent en cause des mécanismes physiologiques dans lesquels, entre autres, les oméga-3 sont partie prenante. Mais il s'agit de mécanismes biochimiques dans lesquels il n'y a pas de relation avec l'alimentation, sauf que les molécules mises en cause sont d'origine alimentaire ; une correction de la pathologie par des voies nutritionnelles est donc probablement illusoire, tout au moins compte tenu des connaissances scientifiques actuelles.

▶ Vieillesse

Au cours du vieillissement tant chez les modèles animaux que chez l'homme, les modifications observées sont complexes, selon qu'il s'agit des régions, des structures, des cellules, des organites et des lipides considérés (Bourre, 2003d). Le métabolisme peroxysomal est impliqué, en particulier au niveau des acides gras poly-insaturés (Perichon, 1998). Au cours du vieillissement tardif chez l'homme, 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 (Kalmijn, 1997). La phosphatidyl-choline (phospholipides riches en acides gras poly-insaturés, notamment oméga-3) améliore la mémoire, l'apprentissage, la concentration, la mémoire des mots et l'humeur chez les

personnes âgées en déclin cognitif (Kidd, 1999). Associée à la vitamine B12, la phosphatidyl-choline améliore les performances d'apprentissages, au moins chez la souris vieillissante (Hung, 2001). Mais il reste certain qu'un approvisionnement adéquat en oméga-3 assure un bon renouvellement des membranes, et protège donc, dans une certaine mesure, contre le vieillissement cérébral. La supplémentation, avec uniquement les oméga-3, induit des modifications comportementales qui ne sont pas les mêmes chez l'animal jeune et chez celui qui est âgé (Carrié, 2000c).

Dans le cadre spécifique de la physiologie membranaire, pour ce qui concerne de multiples maladies neurologiques ou psychiatriques, de nombreuses études recherchent (sur les modèles animaux et chez l'homme) des anomalies dans le métabolisme des phospholipides, soit dans le cerveau, soit dans d'autres tissus, y compris la peau, ou celui des régulations au niveau

des messagers lipidiques.

Point tout à fait particulier, dont les études sont prometteuses, et pour ce qui concerne les diminutions des performances des organes sensoriels au cours du vieillissement, les acides gras interviennent au niveau de l'efficacité des récepteurs sensoriels, mais aussi de manière importante à celui des structures cérébrales réceptrices (Bourre, 1999, 2003d, 2003d).

Conclusions

L'analyse des travaux publiés dans des revues indexées montre que, bien que les acides gras oméga-3, les "oméga-3", semblent efficaces dans la prévention du stress, leur rôle comme régulateur de l'humeur est pour le moins sujet à discussion, faute de preuves expérimentales. En revanche, les oméga-3 sont impliqués dans la prévention de certaines affections psychiatriques, dont la dépression et la démence, notamment celle de la maladie d'Alzheimer. Leur implication dans la dépression majeure et la maladie maniaco-dépressive (trouble bipolaire) est très discutée. Par ailleurs, leur déficit peut empêcher le bon renouvellement des membranes, et donc accélérer le vieillissement cérébral et les déficits cognitifs qui l'accompagnent. Leur implication dans certaines maladies comme la dyslexie, l'autisme et la schizophrénie n'induit pas nécessairement un rôle de l'alimentation. L'insuffisance d'apport en oméga-3 dans l'alimentation actuelle des Français (moins de 50 % des apports nutritionnels conseillés) pose le problème d'une correction des habitudes alimentaires : augmenter considérablement l'utilisation des huiles de colza, de soja ou de noix ; et beaucoup accroître la consommation des poissons gras sauvages, comme le maquereau ou la sardine, voire le saumon ; mais en évitant les poissons d'élevage, car, selon la nourriture donnée aux poissons d'élevage, le contenu en oméga-3 peut varier de 1 à 40, (Bourre, 2003c ; 2003d). Reste aussi la prescription de l'utilisation de gélules, mais réellement appropriées. Car la grande majorité des études ont porté sur des corrélations avec la consommation d'aliments (principalement les poissons avec la dépression et les démences), et ne sont pas des études prospectives randomisées en double aveugle réalisées avec des gélules de composition connue et voulue en oméga-3.

Références

• Adams P.B., Lawson S., Sanigorski A., Sinclair A.J. "Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression". *Lipids*, 1996 ; 31 : S157-S61.
• AFSSA "Acides gras de la famille oméga-3 et système cardiovasculaire : intérêt nutritionnel et allégations". AFSSA, 10 juillet 2003.

• Assies J., Lieverse R., Vreken P., Wanders R.J., Dingemans P.M., Linszen D.H. "Significantly reduced docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group". *Biol. Psychiatry*, 2001 ; 49 : 510-22.
• Barberger-Gateau P., Letenneur L., Deschamps V., Peres K., Dartigues J.-F., Renaud S. "Fish, meat, and risk of dementia : cohort study". *BMJ*, 2002 ; 325 : 932-3.
• Bates D. "Dietary lipids and multiple sclerosis". *Ups J. Med. Sci. Suppl.*, 1990 ; 48 : 173-87.
• Bell J.G., Sargent J.R., Tocher D.R. "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 : 21-5.
• Bourre J.-M., Daudu O., Baumann N. "Ontogenesis of three fatty acid synthesizing systems in cerebral microsomes : relation to myelination". *Biochimie*, 1976 ; 58 : 1277-9.
• Bourre J.-M., Paturneau-Jouas M.Y., Daudu O.L., Baumann N.A. "Lignoceric acid biosynthesis in the developing brain. Activities of mitochondrial acetyl-CoA-dependent synthesis and microsomal malonyl-CoA chain-elongating system in relation to myelination. Comparison between normal mouse and dysmyelinating mutants (quaking and jimpy)". *Eur. J. Biochem.*, 1977 ; 72 : 41-7.
• Bourre J.-M., Fèvre A., Dumont O., Nouvelot A., Loudes C., Puymirat J., Tixier-Vidal A. "Effect of polyunsaturated fatty acids on fetal mouse brain cells in culture in a chemically defined medium". *J. Neurochem.*, 1983 ; 41 : 1234-42.
• Bourre J.-M., Pascal G., Durand G., Masson M., Dumont O., 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 : 342-8.
• Bourre J.-M., François M., Youyou A., Dumont O., Piciotti M., Pascal G., Durand G. "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 : 1880-92.
• Bourre J.-M. *La Diététique du cerveau*. Éditions Odile Jacob, 1990, (Paris) France. *De la inteligencia y el placer, la dietetica del cerebro*, Biblioteca Mondadori, 1991. *Intelligenz und Ernährung*, Econ Verlag, 1992, Germany. *La dietetica del cervello*, Sperling Kupfer, 1992, Italy. *Comida inteligente, a dietetica do cerebro*, Gradiva, 1993. *Brainfood*, Little Brown, 1993, USA.
• Bourre J.-M., Dumont O., Clément M., Durand G. "Endogenous synthesis cannot compensate for absence of dietary oleic acid in rat". *J. Nutr.*, 1997 ; 127 : 488-93.
• Bourre J.-M., Durand G., Erre J.-P., Aran J.-M. "Changes in auditory brainstem responses in alpha-linolenic acid deficiency as a function of age in rat". *Audiology*, 1999 ; 38 : 13-8.
• Bourre J.-M. *Diététique du cerveau : la nouvelle donne*. Éditions Odile Jacob, 2003a (Paris) France.

• Bourre J.-M., Dumont O. "Dietary oleic acid not used during brain development and in adult in rat, in contrast with sciatic nerve". *Neurosci. Lett.*, 2003b ; 336 : 180-4.
• Bourre J.-M. "Relations entre acides gras oméga-3, oméga-9, structures et fonctions du cerveau. Le point sur les dernières données. Le coût financier alimentaire des oméga-3". *OCL*, 2003c ; 10 : 165-74.
• Bourre J.-M. "Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during aging". *J. Nutr. Health aging*, 2003d ; 10 : sous presse.
• Brooksbank B.W., Martinez M., Balazs R. "Altered composition of polyunsaturated fatty acyl groups in phosphoglycerides of Down's syndrome fetal brain". *J. Neurochem.*, 1985 ; 44 : 869-74.
• Brooksbank B.W., Martinez M. "Lipid abnormalities in the brain in adult Down's syndrome and Alzheimer's disease". *Mol. Chem. Neuropathol.*, 1989 ; 11 : 157-85.
• Bruinsma K.A., Taren D.L. "Dieting, essential fatty acid intake, and depression". *Nutr. Rev.*, 2000 ; 58 : 98-108.
• Brunner J., Parhofer K.G., Schwandt P., Bronisch T. "Cholesterol, essential fatty acids, and suicide". *Pharmacopsychiatry*, 2002 ; 35 : 1-5.
• Buydens-Branchey L., Branchey M., McMakin D., Hibbeln R. "Polyunsaturated fatty acid status and relapse vulnerability in cocaine addicts". *Psychiatry Res.*, 2003 ; 120 : 29-35.
• Carrie I., Clément M., de Javel D., Frances H., 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.*, 2000a ; 41 : 465-72.
• Carrie I., Clément M., de Javel D., Frances H., Bourre J.-M. "Phospholipid supplementation reverses behavioral and biochemical alterations induced by n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency in mice". *J. Lipid Res.*, 2000b ; 41 : 473-80.
• Carrie I., Guesnet P., Bourre J.-M., Frances H. "Diets containing long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids affect behaviour differently during development than ageing in mice". *Br. J. Nutr.*, 2000c ; 83 : 439-47.
• Carrie I., Smirnova M., Clément M., De Javel D., Frances H., Bourre 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.
• Chiu C.C., Huang S.Y., Shen W.W., Su K.P. "Omega-3 fatty acids for depression in pregnancy". *Am. J. Psychiatry*, 2003 ; 160 : 385.
• Colin A., Reggers J., Castronovo V., Ansseau M. "Lipids, depression and suicide". *Encéphale*, 2003 ; 29 : 49-58.
• Conquer J.A., Martin J.B., Tummon I., Watson L., Tekpetey F. "Effect of DHA supplementation on DHA status and sperm motility in asthenozoospermic males". *Lipids*, 2000a ; 35 : 149-54.
• Conquer J.A., Tierney M.C., Zecevic J., Bettger W.J., Fisher R.H. (2000b). "Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment". *Lipids*, 2000b ; 35 : 1305-12.

- Coppen A., Bailey J. "Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid : a randomised, placebo controlled trial". *J. Affect. Disord.*, 2000 ; 60 : 121-30.
- Edwards R., Peet M., Shay J., 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 : 149-55.
- Engelhart M.J., Geerlings M.I., Ruitenberg A., Van Swieten J.C., Hofman A., Witteman J.C., Breteler M.M. "Diet and risk of dementia : Does fat matter ? The Rotterdam Study". *Neurology*, 2002 ; 59 : 1915-21.
- Fenton W.S., Hibbeln J., Knable M. "Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia". *Biol. Psychiatry*, 2000 ; 47 : 8-21.
- Fenton W.S., Dickerson F., Boronow J., Hibbeln J.R., 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 : 2071-4.
- Frances H., Coudereau J.P., Sandouk P., Clement M., Monier C., 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.*, 1996a ; 298 : 217-25.
- Frances H., Monier C., Clement M., Lecorsier A., Debray M., Bourre J.-M. "Effect of dietary alpha-linolenic acid deficiency on habituation". *Life Sci.*, 1996b ; 58 : 1805-16.
- Frances H., Drai P., Smirnova M., Carrié I., Debray M., Bourre J.-M. "Nutritional (n-3) polyunsaturated fatty acids influence the behavioral responses to positive events in mice". *Neurosci. Lett.*, 2000 ; 285 : 223-7.
- Freeman M.P. "Omega-3 fatty acids in psychiatry : a review". *Ann. Clin. Psychiatry*, 2000 ; 12 : 159-65.
- Fugh-Berman A., Cott J.-M. "Dietary supplements and natural products as psychotherapeutic agents". *Psychosom. Med.*, 1999 ; 61 : 712-28.
- Guesnet P., Antoine J.-M., Rochette de Lempdes J.B., Galent A., Durand G. "Polyunsaturated fatty acid composition of human milk in France : changes during the course of lactation and regional differences". *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1993 ; 47 : 700-10.
- Guesnet P., Pugo-Gunsam P., Muraige C., Pinault M., Giraudeau B., Alessandri J.-M., Durand G., Antoine J.-M., Couet C. "Blood lipid concentrations of docosahexaenoic and arachidonic acids at birth determine their relative postnatal changes in term infants fed breast milk or formula". *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999 ; 70 : 292-8.
- Hals J., Bjerve K.S., Nilsen H., Svalastog A.G., Ek J. "Essential fatty acids in the nutrition of severely neurologically disabled children". *Br. J. Nutr.*, 2000 ; 83 : 219-25.
- Hamazaki T., Sawazaki S., Itomura M., Asaoka E., Nagao Y., Nishimura N., Yazawa K., Kuwamori T., Kobayashi M. "The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults. A placebo-controlled double-blind study". *J. Clin. Invest.*, 1996 ; 97 : 1129-33.
- Hamazaki T., Itomura M., Sawazaki S., Nagao Y. "Anti-stress effects of DHA". *Biofactors*, 2000 ; 13 : 41-5.
- Heude B., Ducimetière P., Berr C. "Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes - The EVA Study". *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003 ; 77 : 803-8.
- Hibbeln J.R., Salem N. "Dietary polyunsaturated fatty acids and depression : when cholesterol does not satisfy". *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995 ; 62 : 1-9.
- Hibbeln J.R. "Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rate of post-partum depression : a cross-national, ecological analysis". *J. Affect. Disord.*, 2002 ; 69 : 15-29.
- Hibbeln J.R., Makino K.K., Martin C.E., Dickerson F., Boronow J., 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 : 431-41.
- Homayoun P., Durand G., Pascal G., Bourre J. M. Alteration in fatty acid composition of adult rat brain capillaries and choroid plexus induced by a diet deficient in n-3 fatty acids : slow recovery after substitution with a non-deficient diet. *J. Neurochem.*, 1988 ; 51 : 45-48.
- Horrobin D.F. "Schizophrenia : the illness that made us human". *Med. Hypotheses*, 1998 ; 50 : 269-88.
- Hung M.C., Shibasaki K., Yoshida R., Sato M., 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 : 163-71.
- Johnson S.M., Hollander E. "Evidence that eicosapentaenoic acid is effective in treating autism". *J. Clin. Psychiatry*, 2003 ; 64 : 848-9.
- Kalmijn S., Launer L.J., Ott A., Witteman J.C., Hofman A., Breteler M.M. "Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study". *Ann. Neurol.*, 1997 ; 42 : 776-82.
- Kidd P.M. "A review of nutrients and botanicals in the integrative management of cognitive dysfunction". *Altern. Med. Rev.*, 1999 ; 4 : 144-61.
- Kodas E., Vancassel S., Lejeune B., Guilloteau D., Chalou 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 : 1209-19.
- Lin D.S., Connor W.E., Wolf D.P., Neuringer M., Hachey D.L. "Unique lipids of primate spermatozoa : desmosterol and docosahexaenoic acid". *J. Lipid Res.*, 1993 ; 34 : 491-9.
- 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.
- Maes M., Christophe A., Delanghe J., Altamura C., Neels H., Meltzer H.Y. "Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients". *Psychiatry Res.*, 1999 ; 85 : 275-91.
- Maidment I.D. "Are fish oils an effective therapy in mental illness-an analysis of the data". *Acta Psychiatr. Scand.*, 2000 ; 102 : 3-11.
- Mamalakis G., Tornaritis M., Kafatos A. "Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids". *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2002 ; 67 : 311-8.
- Marangell L.B., Martinez J.-M., Zboyan H.A., Kertz B., Kim H.F., 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 : 996-8.
- Martinez M. "Restoring the DHA levels in the brains of Zellweger patients". *J. Mol. Neurosci.*, 2001 ; 16 : 309-16.
- Mischoulon D., Fava M. "Docosahexanoic acid and omega-3 fatty acids in depression". *Psychiatr. Clin. North Am.*, 2000 ; 23 : 785-94.
- Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L., Tangney C.C., Bennett D.A., Aggarwal N., Schneider J., Wilson R.S. "Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease". *Arch. Neurol.*, 2003 ; 60 : 194-200.
- Moser H.W., Borel J. "Dietary management of X-linked adrenoleukodystrophy". *Ann. Rev. Nutr.*, 1995 ; 15 : 379-97.
- Ness A.R., Gallacher J.E., Bennett P.D., Gunnell D.J., Rogers P.J., Kessler D., Burr M.L. "Advice to eat fish and mood : a randomised controlled trial in men with angina". *Nutr. Neurosci.*, 2003 ; 6 : 63-5.
- 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 : 970-3.
- Otsuka M., Yamaguchi K., Ueki A. "Similarities and differences between Alzheimer's disease and vascular dementia from the viewpoint of nutrition". *Ann. NY Acad. Sci.*, 2002 ; 977 : 155-61.
- Pastor M.C., Sierra C., Dolade M., Navarro E., Brandi N., Cabre E., Mira A., Seres A. "Antioxidant enzymes and fatty acid status in erythrocytes of Down's syndrome patients". *Clin. Chem.*, 1998 ; 44 : 924-9.
- Peet M., Murphy B., Shay J., Horrobin D. "Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients". *Biol. Psychiatry*, 1998 ; 43 : 315-9.
- Peet M., 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 : 913-9.
- Perichon R., Bourre J.-M., Kelly J.-F., Roth G.S. "The role of peroxisomes in aging". *Cell. Mol. Life Sci.*, 1998 ; 54 : 641-52.
- Post R.M. "Comparative pharmacology of bipolar disorder and schizophrenia". *Schizophr. Res.*, 1999 ; 39 : 153-8.
- Puri B.K., Richardson A.J., Horrobin D.F., Easton T., Saeed N., Oatridge A., Hajnal J.V., Bydder G.M. "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.
- Puri B.K., Counsell S.J., Hamilton G., Richardson A.J., Horrobin D.F. "Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phos-

pholipid turnover". *Int. J. Clin. Pract.*, 2001 ; 55 : 560-3.

• Puri B.K., Singh I. "Normal phospholipid-related signal transduction in autism. *Prog Neuropsychopharmacol*". *Biol. Psychiatry*, 2002 ; 26 : 1405-7.

• Reutens S., Sachdev P. "Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly". *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2002 ; 17 : 859-64.

• Richardson A.J., 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*, 2000a ; 63 : 1-9.

• Richardson A.J., Calvin C.M., Clisby C., Schoenheimer D.R., Montgomery P., Hall J.A., Hebb G., Westwood E., Talcott J.B., Stein J.F. "Fatty acid deficiency signs predict the severity of reading and related difficulties in dyslexic children". *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2000b ; 63 : 69-74.

• Severus W.E., Littman A.B., Stoll A.L. "Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder". *Harv. Rev. Psychiatry*, 2001 ; 9 : 280-93.

• Shapiro H. "Could n-3 polyunsaturated fatty acids reduce pathological pain by direct actions on the nervous system?" *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2003 ; 68 : 219-24.

• Silvers K.M., Scott K.M. "Fish consumption and self-reported physical and mental health status". *Public Health Nutr.*, 2002 ; 5 : 427-31.

• Soderberg M., Edlund C., Kristensson K., Dallner G. "Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease". *Lipids*, 1991 ; 26 : 421-5.

• Stoll A.L., Severus W.E., Freeman M.P., Rueter S., Zboyan H.A., Diamond E., Cress K.K., Marangell L.B. "Omega 3 fatty acids in bipolar disorder : a preliminary double-blind, placebo-controlled trial". *Arch. Gen. Psychiatry*, 1999 ; 56 : 407-12.

• Stoll A.L., Damico K.E., Daly B.P., Severus W.E., Marangell L.B. "Methodological considerations in clinical studies of omega 3 fatty acids in major depression and bipolar disorder". *World Rev. Nutr. Diet.*, 2001 ; 88 : 58-67.

• Su K.P., Huang S.Y., Chiu C.C., Shen W.W. "Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial". *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2003 ; 13 : 267-71.

• Terry P., Wolk A., Vainio H., Weiderpass E. "Fatty fish consumption lowers the risk of endometrial cancer : a nationwide case-control study in Sweden". *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2002 ; 11 : 143-5.

• Tiemeier H., Van Tuijl H.R., Hofman A., Kiliaan A.J., Breteler M.M. "Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly : the Rotterdam Study". *Am. J. Clin. Nutr.*, 2003 ; 78 : 40-6.

• Vallat J.-M., Bourre J.-M., Dumont O., Leboutet M.-J., Loubet A., Corvisier N., Dumas M. "Case of dementia and myoclonia in an adult associated with anomalies in polyunsaturated fatty acids in leukocytes and peripheral nerve. An ultrastructural study of peripheral nerve". *Eur. Neurol.*, 1985 ; 24 : 208-16.

• Vancassel S., Durand G., Barthelemy C., Lejeune B., Martineau J., Guilloteau D., Andres C., Chalon S. "Plasma fatty acid levels in autistic children". *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2001 ; 65 : 1-7.

• Ward P.E. "Potential diagnostic aids for

abnormal fatty acid metabolism in a range of neurodevelopmental disorders". *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2000 ; 63 : 65-8.

• Yehuda S., Rabinovitz S., Carasso R.L., Mostofsky D.I. "Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patients quality of life". *Int. J. Neurosci.*, 1996 ; 87 : 141-9.

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

• Young C., Martin A. "Omega-3 fatty acids in mood disorders : an overview". *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 2003 ; 25 : 184-7.

• Zerouga M., Beauge F., Niel E., Durand G., 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.

• Ziyilan Z.Y., Bernard G.C., Lefauconnier J.-M., Durand G.A., Bourre J.-M. "Effect of dietary n-3 fatty acid deficiency on blood-to-brain transfer of sucrose, alpha-aminoisobutyric acid and phenylalanine in the rat". *Neurosci. Lett.*, 1992 ; 137 : 9-13.