

Acides gras ω -3 et troubles psychiatriques

Jean-Marie Bourre

> Les acides gras ω -3 ont été parmi les premiers nutriments dont un effet sur la structure et la fonction du cerveau a été démontré. L'exceptionnelle richesse de cet organe en acides gras ω -3 explique, au moins en partie, l'étude de l'influence des apports alimentaires en ces nutriments sur certaines maladies psychiatriques et sur le déclin cognitif lié au vieillissement. Au final, les acides gras ω -3 semblent efficaces dans la prévention du stress, de la dépression et de la démence, notamment au cours de la maladie d'Alzheimer. Si leur rôle comme régulateur de l'humeur demeure hypothétique, ils pourraient être impliqués dans la dépression, notamment celle du *post-partum*, et dans le trouble bipolaire. Enfin, le rôle des acides gras ω -3 alimentaires dans l'autisme et la schizophrénie doit encore être démontré. Les relations établies entre ces apports alimentaires et certains troubles mentaux justifient que l'on se préoccupe de l'insuffisance en acides gras ω -3 dans le régime de la population française (moins de 50% des apports conseillés pour l'acide α -linoléique), d'autant que ce déficit pourrait être facilement résorbé, notamment par la consommation d'huile de colza. <



laquelle ils pourraient remplacer nombre de médicaments psychotropes semble extrêmement prématurée, sinon dangereuse.

Laboratoire de Neuropharmacologie-nutrition, Inserm, Hôpital Fernand-Widal, 200, rue du Faubourg Saint-Denis, 75475 Paris Cedex 10, France.
jean-marie.bourre@fwidal.inserm.fr

Acides gras ω -3 et physiologie cérébrale

Les acides gras ω -3 contribuent au développement du cerveau et des organes sensoriels du nourrisson, préviennent certains aspects des maladies cardiovasculaires obstructives (ils firent l'objet dans cette indication d'un remboursement par la Sécurité sociale) et sont impliqués dans diverses maladies inflammatoires, ainsi que dans le diabète et l'ostéoporose. Quant à la psychiatrie, elle s'est intéressée aux acides ω -3 pour plusieurs raisons: d'abord, le cerveau en est extrêmement riche; ensuite, des études expérimentales ont montré qu'une carence en ω -3 induit des déficits comportementaux et cognitifs chez les rongeurs (notamment en termes d'apprentissage [1], de mémorisation et d'habituation [2]), associés à des anomalies du métabolisme de certains neuromédiateurs [3]; enfin, ces différents déficits peuvent être corrigés par une alimentation adaptée [4].

Différents travaux expérimentaux ont clairement démontré un effet des acides gras ω -3 sur la structure et le fonctionnement cérébraux. La différenciation et la fonctionnalité de cultures cellulaires de cerveau dissocié nécessitent ainsi la présence d'acides gras ω -3 et ω -6 [5]. Parallèlement, une carence alimentaire en ALA altère le cours du développement cérébral, perturbe la composition et la physicochimie des membranes des

Les acides gras ω -3 (ou n-3) (*Encadré*) constituent une famille dont le premier élément, l'acide α -linoléique (ALA), est indispensable chez l'homme et doit donc obligatoirement être apporté par l'alimentation (tout comme son homologue ω -6, l'acide linoléique): tous deux ont constitué ce qui fut dénommé vitamine F. Les acides gras ω -3 (notamment EPA, *eicosapentenoic acid*, et DHA, *docoshexaenoic acid*, tous deux dérivés de l'ALA) ont récemment fait irruption dans le domaine de la psychiatrie, parfois de manière justifiée, mais parfois aussi avec excès: ainsi, l'hypothèse selon



Ω-3 ET AUTRES ACIDES GRAS

Graisses poly-insaturée, mono-insaturée et saturée

- Une graisse est poly-insaturée quand une proportion notable de ses acides gras constitutifs sont poly-insaturés, c'est-à-dire comporte plusieurs atomes de carbone liés par des double liaisons. Certains de ces acides gras sont qualifiés d'indispensables quand l'organisme humain ne peut pas les synthétiser, ni les transformer l'un en l'autre (c'est le cas du premier représentant des deux familles ω-3 et ω-6, l'acide α-linolénique et l'acide linoléique, respectivement).
- Une graisse est mono-insaturée quand les acides gras mono-insaturés y sont majoritaires, le principal étant l'acide oléique (18 atomes de carbone, une insaturation chimique). La myéline est riche en acide nerveux, acide gras mono-insaturé à 24 atomes de carbone. L'origine obligatoirement alimentaire de l'acide oléique pour certains organes, y compris le nerf périphérique, mais pas le cerveau, 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, même si une origine alimentaire n'est pas exclue.
- Une graisse est saturée quand la majorité de ses acides gras sont saturés; les principaux sont l'acide palmitique (16 atomes de carbone) et l'acide stéarique (18 atomes de carbone), l'acide lignocérique (24 atomes de carbone) étant présent en grande quantité dans la myéline.

Nomenclature des acides gras poly-insaturés

On distingue les acides gras ω-6 et les acides gras ω-3. Ces molécules ont pour caractéristique de présenter une première double liaison chimique sur le 3^e (ω-3) ou sur le 6^e (ω-6) carbone à partir de l'extrémité méthyle, biochimiquement non réactive; cette extrémité étant située à l'opposé de l'extrémité réactive acide (carboxyle), elle est qualifiée d'« ω ». Ces caractéristiques se dénomment également (n-3) et (n-6), respectivement, cette nomenclature étant la seule retenue dans nombre de publications scientifiques et médicales (plutôt qu'ω-3 ou ω-6). L'acide α-linolénique, par exemple, qui comporte 18 atomes de carbone et 3 doubles liaisons chimiques, peut s'écrire 18:3 ω3 ou 18:3 (n-3). L'acide linoléique, quant à lui, qui comporte aussi 18 atomes de carbone, mais présente une autre structure chimique du fait d'une différence dans le nombre des insaturations (2 au lieu de 3) et dans leur positionnement sur la chaîne carbonée, s'écrira 18:2 ω6 ou 18:2 (n-6).

Famille des acides gras ω-3

La famille des acides gras ω-3 comporte 4 éléments principaux, qui se suivent dans une voie métabolique impliquant des insertions successives de doubles liaisons chimiques et des ajouts de couples de 2 carbones. L'acide α-linolénique (ALA, 18:3 ω3) est ainsi le précurseur de l'acide stéaridonique (18 atomes de carbone et 4 doubles liaisons, 18:4 ω3), suivi par l'EPA (*eicosapentaenoic acid*, dénommé acide timnodonique car il a été découvert dans le thon, 20:5 ω3) et, finalement, le DHA (*docosahexaenoic acid*, également appelé acide cervonique, car il a été découvert dans le cerveau, 22:6 ω3).

neurones (comme celle des oligodendrocytes et des astrocytes), de la myéline et des terminaisons nerveuses [6]. Elle s'accompagne de l'apparition de perturbations neurosensorielles et comportementales. On sait qu'il existe, pendant les périodes de gestation et d'allaitement, une relation entre la quantité d'ALA dans l'alimentation maternelle et l'accumulation de ces composés dans le cerveau du fœtus ou du nouveau-né, jusqu'à l'obtention d'un optimum [1]. En conséquence, la présence d'ALA dans les laits pour nourrissons est susceptible de conditionner l'acquisition de leurs capacités visuelles et le développement de différentes fonctions cérébrales, notamment motrices et intellectuelles (mesurées par le quotient de neurodéveloppement ou le quotient intellectuel) [7]. De ce fait, tous les laits adaptés contiennent de l'ALA, en quantités équivalentes à celles du lait de femme recevant dans son alimentation des quantités adéquates d'ALA.

Il faut noter que reste encore méconnue l'influence probable des acides gras ω-3 de la composante vasculaire cérébrale [8] et du parenchyme cérébral. Les microvaisseaux cérébraux (capillaires sanguins), qui contrôlent l'approvisionnement du cerveau et assurent une bonne part de l'efficacité de la barrière hémato-encéphalique, ont en effet des membranes riches en acides gras ω-3, susceptibles de moduler certaines des activités enzymatiques ou de transport, comme celui du glucose [9].

Acides gras ω-3 et troubles psychiatriques

Modulation de l'humeur, stress, toxicomanie, dyslexie et autisme

Divers travaux ont analysé les relations entre le statut en acides gras ω-3 et des facteurs comportementaux tels que le stress ou l'humeur. Dans une étude néo-zélandaise, par exemple, la perception personnelle d'un meilleur état de santé mentale et physique était retrouvée proportionnelle à la consommation de poisson, donc d'acides ω-3, qui de ce fait ont été considérés comme des stabilisateurs de l'humeur [10]. En revanche, une étude anglaise montrait que la consommation de poissons n'améliorait pas l'humeur de personnes non dépressives [11]. La prescription d'un mélange d'acides ω-3 riche en EPA (*voir Encadré*), préparé dans le but de «régler l'équilibre émotionnel», ne repose donc pas sur des publications scientifiques ou médicales référencées à ce jour. Afin de lutter contre le stress induit par une agression physique, une étude expérimentale chez l'animal a conclu qu'un rapport alimentaire ω-3/ω-6 égal à 1/4 protégeait des altéra-

tions de l'hippocampe contre les excès de cortisol et de corticostéroïdes [12]. De son côté, le DHA (voir Encadré) a été proposé pour lutter contre le stress (notamment au cours des examens scolaires) dans une série d'études portant sur le contrôle de l'agressivité des étudiants [13, 14] et d'adultes [15]. Enfin, un mauvais statut en acides gras poly-insaturés, donc en ω -3, serait en relation avec le risque de rechute à l'addiction à la cocaïne [16]. Dans la dyslexie, des anomalies dans le profil sanguin en acides gras ont été observées chez les garçons, mais pas chez les filles [17].

Dans l'autisme, une diminution du taux d'acides gras poly-insaturés à très longues chaînes carbonées a été observée dans les hématies; en parallèle, une diminution des concentrations en acides gras ω -3 (réduction de 23% en DHA), sans modification des taux d'acides gras ω -6, a été notée dans le sérum [18]. Il a par ailleurs été conclu, mais dans une seule étude, que l'EPA pourrait concourir au traitement de l'autisme [19].

Dépressions

Il a été proposé que l'augmentation de la prévalence de la dépression depuis une cinquantaine d'années pourrait être liée aux modifications des comportements alimentaires, impliquant notamment une diminution des régimes riches en acides gras ω -3. Une relation inverse entre la teneur en DHA du tissu adipeux et le risque de dépression a d'ailleurs été démontrée dans une étude menée en Crète [20]. En Colombie Britannique, l'incidence de la dépression se serait accrue avec la perte des traditions alimentaires caractérisées par leur richesse en poisson, pour diminuer ensuite avec leur ré-introduction [21]. Quelques travaux ont montré qu'il existait une corrélation entre la diminution de la consommation de poisson (et donc d'acides ω -3) et le risque de dépression [22, 23], ce qui n'a pas été confirmé [24]. Une étude portant sur 23 pays a même montré que le risque de dépression pendant la grossesse et pendant le *post-partum* diminuait proportionnellement à l'augmentation de la consommation de poisson [25]. En termes de pharmacologie, un seul essai, mené sur une malade, a montré l'efficacité des acides gras ω -3 dans le traitement de la dépression de la grossesse et du *post-partum* [26]. Un autre essai utilisant une huile de poisson, et portant sur sept femmes, s'est quant à lui révélé négatif [27]. L'EPA à la dose d'1 g/jour serait, selon une autre observation, efficace dans la prise en charge de la dépression rebelle aux traitements classiques [28]. Toutefois, la prescription d'acides gras ω -3 n'a pas fait ses preuves dans la dépression majeure [29], ce qui est en contradiction avec les résultats d'une autre étude [30]. Au sein de la relation entre dépression et alimentation, le rapport sérique ω -6/ ω -3 est également un paramètre important: une augmentation du rapport acide arachidonique/EPA indique un accroissement du risque [31]. Ces anomalies sont retrouvées dans les esters du cholestérol et les phospholipides plasmatiques, et la sévérité de la dépression est proportionnelle à

la diminution des acides gras ω -3 dans les membranes érythrocytaires [32]. Par ailleurs, pour ce qui touche au risque de dépression au cours du vieillissement, les mécanismes biochimiques impliquant des modifications des profils en acides gras demeurent inconnus [33].

Concernant le trouble bipolaire (maladie maniacodépressive), les quelques résultats publiés sont contradictoires, notamment du fait des divergences de définition de la maladie selon les pays [34]. Toutefois, il semble exister une relation entre la consommation de poisson gras et la prévalence de cette maladie, avec un seuil quotidien de 65 grammes [35]; par ailleurs, des anomalies des acides gras sont observées, y compris au niveau du cholestérol.

D'une manière générale, les acides gras ω -3 ne concernent très probablement pas les affections somatiques dépressogènes neurologiques (maladie de Parkinson, tumeur, épilepsie temporale, traumatismes cranio-cérébraux) ou endocriniennes (hypo- ou hyperthyroïdie...), ni même la déficience en vitamine B12 (ou en folates), dont les symptômes psychiatriques précèdent les signes hématologiques. Les acides gras ω -3 pourraient, en revanche, être intéressants dans la dépression hivernale saisonnière, en modulant la sécrétion de mélatonine.

Déficits cognitifs et démences

Un excès nutritionnel en acide linoléique est en relation avec le déclin des performances cognitives au cours du vieillissement chez l'homme, alors que c'est l'inverse avec les huiles de poisson [36]. En parallèle, le déficit cognitif lié au vieillissement est en relation avec la diminution du rapport ω -3/ ω -6 des érythrocytes [37]. Dans les modèles animaux comme chez l'homme, les modifications des profils en acides gras, notamment ω -3, sont complexes; elles varient en fonction des régions cérébrales (mais aussi selon celles de l'organisme), des types cellulaires, des organites et des classes de lipides considérés [7].

Dans le Sud-Ouest de la France, la consommation de poisson sauvage est associée à une diminution de 34% du risque de démence (-31% pour la démence d'Alzheimer) [38], un résultat globalement confirmé par d'autres études [39, 40]. S'il est évident que la maladie d'Alzheimer s'accompagne d'altérations graves au niveau des acides gras poly-insaturés des phospholipides cérébraux, la part de la cause et celle de la conséquence ne sont, en revanche, pas déterminées.

Dans l'étude de Rotterdam, le risque de démence avec composante vasculaire est positivement corrélé avec la consommation de graisses saturées et, inversement, avec celle de poisson riche en acides gras ω -3 [36]. Toutefois, cette observation n'a pas été totalement confirmée par une autre étude [41]. Il existe des facteurs nutritionnels communs entre la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer, notamment en ce qui concerne l'excès d'acides gras ω -6 et le déficit en acides gras ω -3, un statut susceptible d'induire des altérations au niveau

de la microvascularisation, en association avec une inflammation chronique, une agrégation plaquettaire et un dysfonctionnement endothélial. Globalement, de faibles concentrations plasmatiques en acides gras ω -3 représentent un facteur de risque pour divers types de démences, notamment celle d'Alzheimer.

Une étude a montré qu'un mélange d'ALA et d'acide linoléique (dans un rapport quantitatif de 1/4) améliorait la qualité de la vie de malades atteints de maladie d'Alzheimer, évaluée par l'orientation spatiale, la coopération, l'humeur, l'appétit, la mémoire à court et à long terme, les hallucinations et le sommeil [42].

Schizophrénie: voies métaboliques ou rapport à la nutrition?

Des altérations du métabolisme des phospholipides ont été spéculées comme genèse de la schizophrénie, effet secondaire dans les processus de l'homínisation du cerveau [43], compte tenu de l'exceptionnelle richesse en acides gras ω -3 du cortex frontal humain. Les malades schizophrènes consommant le plus de poisson présentent des signes cliniques moins sévères [44]. Les concentrations en DHA et EPA sont diminuées dans les membranes des érythrocytes (considérées comme modèles des membranes nerveuses) de sujets schizophrènes, sans toutefois de relation notable entre le niveau d'altération des acides gras et la gravité des signes cliniques [45]. Des anomalies du renouvellement des phospholipides cérébraux ayant été évoquées, le traitement spécifique avec l'EPA pourrait être utile [46]. De fait, l'EPA semble efficace quand il est ajouté aux traitements pharmacologiques classiques [47]. Étant donné l'absence d'homogénéité de cette maladie et la diversité des malades schizophrènes, il n'est pas impossible que certains sous-groupes spécifiques de malades soient sensibles aux acides gras, ce qui pourrait expliquer les contradictions observées selon les cliniciens et les expérimentateurs.

Conclusions

Les acides gras ω -3 sont incontestablement impliqués dans la physiologie cérébrale aussi bien à long qu'à court terme. Dans le premier cas, il s'agit des effets sur l'élaboration et le maintien des structures cérébrales, et donc sur leur fonctionnement, étayés par de nombreuses études portant sur le développement cérébral ou la prévention de la démence, y compris au cours de la maladie d'Alzheimer: on peut notamment citer les résultats, issus d'études épidémiologiques, établissant un effet favorable de la consommation de poissons riches en ω -3 sur la prévention de la démence [38, 39]. L'implication des acides gras ω -3 à court terme, quant à elle, met en cause des mécanismes physiologiques dans lesquels ces molécules interviennent notamment à travers une modulation des transductions des signaux: il s'agit de voies biochimiques dont le seul

lien avec la nutrition provient de l'origine alimentaire des molécules impliquées. Dans ces cas-là, une correction de la maladie par des voies nutritionnelles n'est pas évidente *a priori* (cas de l'autisme, de la schizophrénie).

Les travaux présentés ici montrent que les acides ω -3 pourraient être efficaces dans la prévention de certaines maladies psychiatriques. En fait, la grande majorité des travaux a porté sur des corrélations observées entre le développement de certaines maladies et la consommation d'aliments, principalement les poissons gras, riches en ω -3; il ne s'agit pas d'études prospectives randomisées, en double aveugle, réalisées avec des gélules de composition connue et voulue en acides gras ω -3. L'objectif de cet article est de montrer que l'approche pharmacologique des acides gras ω -3 dans le cadre de maladies psychiatriques est actuellement trop restreinte pour permettre de conclure valablement. De plus, la prescription d'acides gras ω -3 purifiés, généralement sous forme d'esters éthyliques, ne repose encore que sur beaucoup trop peu d'expérimentations ou d'essais cliniques en psychiatrie pour être concluante. En effet, les acides gras ω -3 font partie de constructions moléculaires complexes (les triglycérides et les phospholipides), naturelles et biodisponibles pour le corps humain. Or, l'enrichissement en tel ou tel acide gras ω -3 (EPA ou DHA) nécessite la destruction par hydrolyse de ces lipides complexes, puis fréquemment la liaison des ω -3 alors obtenus à de l'alcool; le produit en est un ester éthylique, qui n'est plus un produit naturel mais une substance chimique, dont il n'est pas prouvé qu'elle soit active en temps que complément alimentaire. En effet, une distinction doit être faite entre les doses nécessaires pour assurer le niveau d'un complément alimentaire et celles nécessaires en pharmacologie, qui sont beaucoup plus importantes, comme cela est montré en cardiologie. L'insuffisance d'apport en ALA dans l'alimentation actuelle des français (moins de 50% des apports nutritionnels conseillés) pose le problème d'une correction des habitudes alimentaires: d'une part, augmenter considérablement en assaisonnement l'utilisation de l'huile de colza ou de noix (celle de soja est moins intéressante du fait de son contenu en acides gras ω -6); d'autre part, pour ce qui concerne les acides gras à plus longues chaînes carbonées (EPA et DHA), accroître de beaucoup la consommation des poissons gras sauvages comme le maquereau ou la sardine, voire le saumon, mais en étant attentif à l'origine des poissons d'élevage: en effet, selon la nourriture qui leur est donnée, le contenu des poissons d'élevage en acides gras ω -3 peut varier de 1 à 40; il en est de même pour les œufs [7]. ♦

SUMMARY

Omega-3 fatty acids in psychiatry

The brain is one of the organs with the highest level of lipids (fats). Brain lipids, formed of fatty acids, participate in the structure of membranes, for instance 50% fatty acids are polyunsaturated in the gray matter, 1/3



are of the omega-3 family, and are thus of dietary origin. The omega-3 fatty acids (mainly alpha-linolenic acid, ALA) participated in one of the first experimental demonstration of the effect of dietary substances (nutrients) on the structure and function of the brain. Experiments were first of all carried out on *ex vivo* cultured brain cells, then on *in vivo* brain cells (neurons, astrocytes and oligodendrocytes) from animals fed ALA deficient diet, finally on physicochemical (membrane fluidity), biochemical, physiological, neurosensory (vision and auditory responses), and behavioural or learning parameters. These findings indicated that the nature of polyunsaturated fatty acids (in particular omega-3) present in formula milks for human infants determines to a certain extent the visual, neurological, and intellectual abilities. Thus, in view of these results and of the high polyunsaturated fatty acid content of the brain, it is normal to consider that they could be involved in psychiatric diseases and in the cognitive decline of ageing. Omega-3 fatty acids appear effective in the prevention of stress, however their role as regulator of mood is a matter for discussion. Indeed, they play a role in the prevention of some disorders including depression (especially *post partum*), as well as in dementia, particularly Alzheimer's disease. Their role in major depression and bipolar disorder (manic-depressive disease), only poorly documented, is not clearly demonstrated. The intervention of omega-3 in dyslexia, autism, and schizophrenia has been suggested, but it does not necessarily infer a nutritional problem. The respective importance of the vascular system (where the omega-3 are actually active) and the cerebral parenchyma itself, remain to be resolved. However, the insufficient supply of omega-3 fatty acids in today diet in occidental (less than 50% of the recommended dietary intakes values for ALA) raises the problem of how to correct inadequate dietary habits, by prescribing mainly rapeseed (canola) and walnut oils on the one hand, fatty fish (wild, or farmed, but the nature of fatty acids present in fish flesh is the direct consequence of the nature of fats with which they have been fed), and eggs from laying hens fed omega-3 fatty acids. ♦

RÉFÉRENCES

- Bourre JM, François M, 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: 1880-92.
- Frances H, Draï P, Smirnova M, et al. Nutritional (n-3) polyunsaturated fatty acids influence the behavioral responses to positive events in mice. *Neurosci Lett* 2000; 285: 223-7.
- Kodas E, Vancassel S, Lejeune B, et al. 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.
- Carrie I, Guesnet P, Bourre JM, 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: 439-47.
- Bourre JM, Faivre A, 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: 1234-42.
- Bourre JM, Pascal G, Durand G, et al. 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 JM. Roles of unsaturated fatty acids (especially omega-3 fatty acids) in the brain at various ages and during aging. *J Nutr Health Aging* 2003; 8: 163-74.
- Homayoun P, Durand G, Pascal G, Bourre JM. 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 nondeficient diet. *J Neurochem* 1988; 51: 45-8.
- Ximenes DS, Lavielle F, Gendrot G, et al. Glucose transport and utilization are altered in the brain of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurochem* 2002; 81: 1328-37.
- Silvers KM, Scott KM. Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public Health Nutr* 2002; 5: 427-31.
- Ness AR, Gallacher JE, Bennett PD, et al. Advice to eat fish and mood: a randomised controlled trial in men with angina. *Nutr Neurosci* 2003; 6: 63-5.
- Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. Fatty acid mixture counters stress changes in cortisol, cholesterol, and impair learning. *Int J Neurosci* 2000; 101: 73-87.
- Hamazaki T, Itomura M, Sawazaki S, Nagao Y. Anti-stress effects of DHA. *Biofactors* 2000; 13: 41-5.
- Iribarren C, Markovitz JH, Jacobs DR, et al. 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.
- Hamazaki T, Thienprasert A, Kheovichai K, et al. The effect of docosahexaenoic acid on aggression in elderly Thai subjects: a placebo-controlled double-blind study. *Nutr Neurosci* 2002; 5: 37-41.
- Buydens-Branchey L, Branchey M, McMakin DL, Hibbeln JR. Polyunsaturated fatty acid status and relapse vulnerability in cocaine addicts. *Psychiatry Res* 2003; 120: 29-35.
- Richardson AJ, Calvin CM, 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.
- Vancassel S, Durand G, Barthelemy C, et al. Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001; 65: 1-7.
- Johnson SM, Hollander E. Evidence that eicosapentaenoic acid is effective in treating autism. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 848-9.
- Mamalakis G, Tornaritis M, Kafatos A. Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67: 311-8.
- 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: 103-9.
- Hibbeln JR, Salem N. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1-9.
- Tanskanen A, Hibbeln JR, Tuomilehto J, et al. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 529-31.
- Hakkarainen R, Partonen T, Haukka J, et al. Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression? *Am J Psychiatry* 2004; 161: 567-9.
- Hibbeln JR. 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.
- Chiu CC, Huang SY, Shen WW, Su KP. Omega-3 fatty acids for depression in pregnancy. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 385.
- Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, et al. Omega-3 fatty acids for the prevention of *postpartum* depression: negative data from a preliminary, open-label pilot study. *Depress Anxiety* 2004; 19: 20-3.
- Peet M, Horrobin DF. 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.
- Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, et al. 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.
- Su KP, Huang SY, Chiu CC, Shen WW. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 267-71.
- Adams PB, Lawson S, Sanigorski A, Sinclair AJ. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids* 1996; 31: S157-61.
- 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.
- Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, et al. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam study. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 40-6.
- Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 407-12.



- 35. Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2222-7.
- 36. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam study. *Ann Neurol* 1997; 42: 776-82.
- 37. Heude B, Ducimetiere P, Berr C. Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes : The EVA Study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 803-8.
- 38. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, et al. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *Br Med J* 2002; 325: 932-3.
- 39. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 194-200.
- 40. 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.
- 41. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Diet and risk of dementia : does fat matter? The Rotterdam study. *Neurology* 2002; 59: 1915-21.
- 42. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patients quality of life. *Int J Neurosci* 1996; 87: 141-9.
- 43. Horrobin DF. Schizophrenia: the illness that made us human. *Med Hypotheses* 1998; 50: 269-88.
- 44. Peet M, Laugharne JD, Mellor J, Ramchand CN. 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: 71-5.
- 45. Assies J, Lievever R, Vreken P, et al. Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 510-22.
- 46. Puri BK, Richardson AJ, Horrobin DF, 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.
- 47. Emsley R, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. Clinical potential of omega-3 fatty acids in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2003; 17: 1081-91.

TIRÉS À PART
J.M. Bourre

Vient de paraître



ISBN : 2-84254-102-2 276 pages

« Les Parisiens sont pris de convulsions sur une tombe au cimetière Saint-Médard... Moreau de Tours fait essayer le haschich à ses amis écrivains... Charcot scrute les miracles de Lourdes... Les surréalistes recommandent aux fous d'assassiner leur psychiatre... Les théories de Freud débarquent en France en pleine Affaire Dreyfus... »

Ces «Petits moments de l'histoire de la psychiatrie en France» sont jalonnés de personnages remarquables par leur compassion et leur dévouement. Pinel, Cabanis et Lasègue ont légué une œuvre écrite pleine d'humanisme. Franz Fanon n'a manifestement pas obtenu la reconnaissance qu'il aurait méritée. On y découvre aussi des figures insolites, comme la princesse Marie Bonaparte ou Henri Baruk.

La naissance des médicaments relève parfois de l'épopée, comme le succès inattendu des neuroleptiques et l'échec du LSD. Un Prix Nobel vient couronner la vogue des lobotomies, alors qu'ailleurs, idées politiques ou idéologiques vont souvent à l'encontre de l'intérêt du malade.

Un livre passionnant pour vivre de merveilleux moments d'histoire de la psychiatrie.

BON DE COMMANDE

À retourner à **EDK, 10 Villa d'Orléans - 75014 PARIS**
Tél. : 01 53 91 06 06 - Fax : 01 53 91 06 07 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse : Adresse e-mail :

Code postal : Ville : Tél. :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage :

Petits moments d'histoire de la psychiatrie en France: Prix public 20 € + 3 € de port = 23 € TTC

- Par chèque, à l'ordre de **EDK**
- Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |