

## Oméga 3 : fonctions cérébrales, comportement et santé mentale

### RÉSUMÉ

#### Etudes cliniques et épidémiologiques

De nombreuses études cliniques montrent une déficience relative en acides gras en oméga-3 à longue chaîne, comme l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), chez les patients atteints de pathologies mentales et notamment de dépression. Des études épidémiologiques suggèrent que la consommation de ces acides gras, apportés principalement par les produits de la mer, pourrait contribuer à la prévention de la dépression. Par ailleurs, des essais cliniques ont montré une certaine efficacité de ces acides gras, notamment de l'EPA, en traitement adjuvant, voire en monothérapie chez des patients déprimés ou atteints de maladie bipolaire. Ces acides gras pourraient donc jouer un rôle dans la prévention des maladies neuropsychiatriques.

#### Etudes expérimentales

Les données épidémiologiques et expérimentales suggèrent que le déséquilibre actuel des apports en AGPI n-3 dans l'alimentation occidentale est un facteur délétère pour les fonctions cérébrales et favorise l'apparition de certaines neuropathologies (dépression, maladie d'Alzheimer...). Pour comprendre le lien entre apports alimentaires en AGPI et neuropathologies, nous nous intéressons aux mécanismes d'action des AGPI n-3 dans les cellules cérébrales. Seront présentées des données expérimentales obtenues chez le rongeur montrant l'influence de l'apport alimentaire en AGPI sur les processus cognitifs et le statut émotionnel, et sur les mécanismes sous-jacents identifiés.

#### Pierre ASTORG

INRA, Unité Nutrition et Régulation Lipidique des Fonctions Cérébrales NuRéLiCe, UR 909, Domaine de Vilvert, 78352 Jouy-en-Josas

Pierre Astorg est nutritionniste et chargé de recherches à l'INRA, au département Alimentation Humaine. Au centre INRA de Dijon où il a travaillé de 1971 à 2001, il a mené des recherches expérimentales en nutrition lipidique, puis sur la prévention du cancer par les micronutriments, notamment les caroténoïdes. Il s'est orienté vers l'épidémiologie depuis 2001 et a réalisé, à l'unité d'Epidémiologie Nutritionnelle du CNAM (aujourd'hui située à Paris-13 Bobigny), puis à l'unité NuRéLiCe de Jouy-en-Josas, des travaux sur les apports en acides gras dans la population et leurs rapports avec la santé, notamment la santé mentale.

#### Sylvie VANCASSEL

INRA, Unité Nutrition et Régulation Lipidique des Fonctions Cérébrales NuRéLiCe, UR 909, Domaine de Vilvert, 78352 Jouy-en-Josas

Sylvie Vancassel est chargée de recherche à l'INRA de Jouy-en-Josas, au sein de l'Unité Nutrition et Régulation lipidique des Fonctions Cérébrales. Elle y étudie le rôle et les mécanismes d'action des acides gras polyinsaturés n-3 dans la physiologie du système nerveux central.

Sa carrière de chercheur a débuté à la Faculté de pharmacie de Tours avec un Doctorat de sciences de la vie et de la santé et une thèse sur l'influence du régime alimentaire sur la neurotransmission monoaminergique au cours du développement.

Entre 1995 et 1997, elle est attachée temporaire d'enseignement et de recherche au Laboratoire d'éthologie et de pharmacologie du comportement à la Faculté des sciences de Tours, puis elle intègre l'INRA en 1999.

Conférence du 21 janvier 2010

La Lettre Scientifique de l'IFN engage la seule responsabilité de ses auteurs.



### Introduction : les troubles de l'humeur, leur impact en santé publique

Les troubles de l'humeur se définissent comme les troubles psychiatriques dans lesquels l'un des principaux symptômes est une humeur anormale, basse ou élevée. Ils comprennent la dépression, la maladie bipolaire et leurs formes atténuées. Les troubles de l'humeur peuvent varier largement selon leur chronicité et leur gravité, depuis un simple épisode dépressif à une maladie récurrente ou chronique, et depuis les formes les plus légères (symptômes dépressifs) aux formes bien caractérisées : dépression unipolaire caractérisée, trouble bipolaire I (ou psychose maniaco-dépressive). Les troubles de l'humeur sont des maladies épisodiques, avec une forte propension à la récurrence. Il n'y a pas de limite évidente entre les formes atténuées et les variations normales de l'humeur. Les formes graves, au contraire, mettent parfois la vie du patient en jeu. Les troubles de l'humeur, dans leur ensemble, sont des maladies neuropsychiatriques répandues. Alors que la prévalence du trouble bipolaire I, la forme la plus grave de la maladie bipolaire, est de l'ordre de 1 % en moyenne, la prévalence sur la vie de la dépression caractérisée (major depressive disorder) est estimée entre 10 et 20 % en Europe et en Amérique du nord, environ deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes. La fréquence de la dépression est notamment élevée en France, avec une prévalence sur la vie de l'ordre de 20 % (12-15 % chez les hommes et 24-27 % chez les femmes) (Lépine 2005). Du fait de cette forte prévalence et de sa tendance à la récurrence, la dépression a des conséquences sociales lourdes, et un coût économique élevé. Selon les données de l'OMS, la dépression était la quatrième cause d'incapacité dans le monde en 2000, et sera vraisemblablement la seconde en 2020 (Utsun 2004). De plus, la dépression accroît la mortalité, pas seulement par suicide (Cuijpers, 2002), et de nombreux travaux suggèrent qu'elle est un facteur de risque pour d'autres maladies chroniques, notamment les maladies cardiovasculaires (Frasure-Smith 2005) et les démences (Kessing 2003). Dans beaucoup de pays, dont la France, la dépression est un problème majeur de santé publique.

Mis à part les facteurs de risque connus, comme les antécédents familiaux ou les événements de vie traumatisants, d'autres facteurs socio-culturels ou environnementaux exercent sans doute une influence importante, car l'incidence de la dépression varie beaucoup selon les régions du monde. Parmi les facteurs potentiels de prévention de la dépression, les facteurs nutritionnels font l'objet d'un intérêt croissant. Depuis une douzaine d'années, des recherches cliniques et épidémiologiques ont fait émerger le rôle possible des acides gras polyinsaturés en n-3 dans la prévention et le traitement de ces maladies.

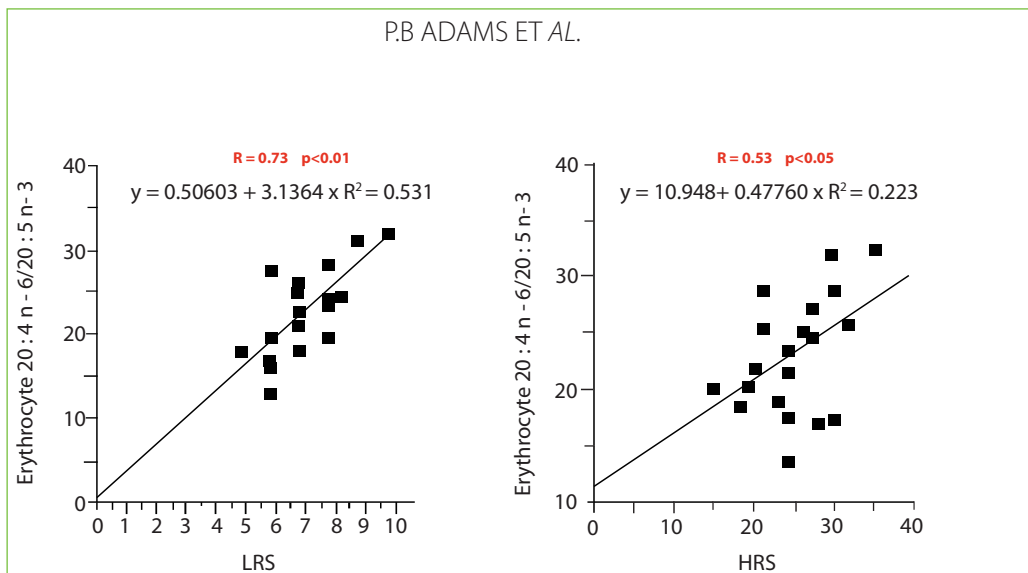
### Les acides gras polyinsaturés dans l'alimentation

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) essentiels appartiennent à deux familles : oméga-6 (ou n-6) et oméga-3 (ou n-3), dérivés de deux précurseurs, l'acide linoléique (18 :2 n-6) et l'acide  $\alpha$ -linoléique, respectivement, tous deux d'origine végétale. L'organisme humain (et animal) ne peut synthétiser ces précurseurs, et doit les trouver dans son alimentation. Outre l'acide  $\alpha$ -linoléique, il existe des AGPI oméga-3 à longue chaîne : l'acide eicosapen-

taénoïque (20 :5 n-3, EPA), l'acide docosapentaénoïque (22 :5 n-3, DPA) et l'acide docosaénoïque (22 :6 n-3, DHA) : ce sont des constituant membranaires ubiquitaires de l'organisme animal, qui peut les biosynthétiser à partir de l'acide  $\alpha$ -linoléique apporté par l'alimentation. Cette biosynthèse est cependant de rendement très limité chez l'homme, et un apport minimal en AGPI n-3 à longue chaîne, notamment en DHA, est actuellement recommandé (Afssa, 2010). Dans l'alimentation, les AGPI n-3 proviennent à la fois de sources animales et végétales. L'acide  $\alpha$ -linoléique est abondant dans certaines huiles végétales (colza, soja, noix), dans les produits (margarines, sauces) fabriquées à partir de ces huiles, et dans les noix. Les AGPI n-3 à longue chaîne sont uniquement d'origine animale, la principale source alimentaire étant constituée par les poissons et les fruits de mer, et surtout les poissons gras (truite, saumon, maquereau, hareng, sardine, etc.), riches en EPA et en DHA. Dans la plupart des populations, les niveaux d'apport en AGPI n-3 à longue chaîne sont principalement liés à la consommation de poisson et fruits de mer. En France, la consommation moyenne d'acide  $\alpha$ -linoléique était insuffisante en 1994-95 par rapport aux apports recommandés, alors que celle d'AGPI n-3 à longue chaîne était plus satisfaisante (Astorg, 2005).

### AGPI en oméga-3 et dépression : études d'observation en clinique

De nombreux travaux de biologie clinique ont mesuré les teneurs en acides gras polyinsaturés (AGPI) du sang ou parfois des tissus chez des sujets déprimés. Une diminution des AGPI n-3, particulièrement des AGPI à longue chaîne (EPA, DHA) a souvent été observée dans le plasma ou les érythrocytes de patients déprimés par rapport à des sujets non déprimés. Chez les déprimés unipolaires, cette diminution n'implique que les AGPI n-3, en particulier les AGPI n-3 à longue chaîne, non les AGPI n-6. C'est une différence notable avec ce qu'on observe chez d'autres patients psychiatriques, comme les patients bipolaires (atteints de psychose maniaco-dépressive), ou schizophrènes, chez lesquels on observe une forte baisse des AGPI des deux familles (acide arachidonique et DHA) dans les lipides érythrocytaires. Dans quelques études, la diminution des AGPI n-3 est corrélée à l'intensité des symptômes dépressifs (Adams 1998) (figure 1 ci-contre), ce qui suggère que cette diminution est directement liée à l'état dépressif. Dans une étude cas-témoins en Chine, on a comparé la teneur en AGPI des érythrocytes de 200 patients admis à l'hôpital à la suite soit d'une tentative de suicide, soit d'un accident de la circulation (Huan 2004) : les patients suicidaires avaient des niveaux d'EPA et de DHA beaucoup plus bas que les témoins accidentés, et les sujets dans le quartile le plus élevé d'EPA ou de DHA avaient un risque de tentative de suicide fortement diminué par rapport aux sujets dans le quartile le plus bas (OR = 0.12 [0.04-0.36] pour l'EPA, 0.21 [0.07-0.60] pour le DHA). Dans une étude cas-témoins post-mortem, une diminution du DHA a été mise en évidence dans le cortex frontal de patients déprimés par rapport à des sujets témoins (McNamara 2006). Notons enfin que ce phénomène n'est peut être pas limité aux troubles de l'humeur : on observe aussi une diminution sélective des AGPI n-3 dans les érythrocytes de patients souffrant de phobie sociale, corrélée à l'intensité des symptômes (Green, 2006). La dépression est le plus souvent accompagnée d'un état inflammatoire, qui génère un stress oxydant, se manifestant par l'augmentation des marqueurs sanguins de la peroxydation lipidique, la baisse de la teneur du sang en vitamine E, et l'induction d'enzymes antioxydantes dans les cellules circulantes : ce



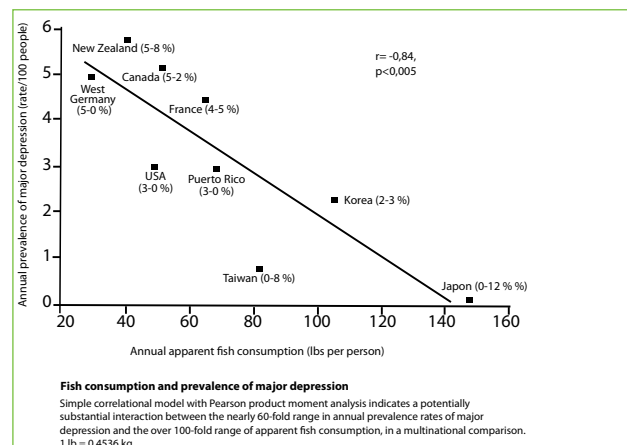
**Figure 1 : Le rapport acide arachidonique/EPA dans les érythrocyte est corrélé positivement avec les symptômes de dépression (d'après Adams et al., 1996)**

stress oxydant pourrait être une des causes de la diminution des teneurs sanguines en AGPI, plus sensibles que les autres acides gras à la peroxydation lipidique. Par ailleurs, du fait que la dépression cause très souvent une perte d'appétit et une diminution de la prise alimentaire, la baisse des AGPI sanguins pourrait aussi résulter d'une diminution des apports. Cependant, aucune de ces deux hypothèses n'explique pourquoi la diminution observée est spécifique des AGPI de la famille n-3. Une troisième hypothèse, qui n'exclut pas les deux autres, est qu'un statut bas en AGPI n-3, dû en particulier à des apports habituels bas, pourrait augmenter le risque de dépression. Quelques études cliniques, présentant un schéma prospectif, vont à l'appui de cette dernière hypothèse. Ainsi, parmi des femmes en période périnatale, celles qui ont développé une dépression post-partum avaient un niveau moins élevé de DHA dans les lipides du plasma prélevé le jour de la naissance (de Vriese, 2003). Dans une petite étude prospective sur 31 patients déprimés hospitalisés, on a recherché l'association des teneurs en AGPI n-3 du sang prélevé à l'admission avec les tentatives de suicide au cours des deux ans après la sortie de l'hôpital : une teneur basse en DHA était prédictive d'un risque nettement plus élevé de tentative de suicide (OR = 3.45 pour les valeurs au-dessous de la médiane vs. les valeurs au-dessus,  $p = 0.002$ ) (Sublette 2006).

### AGPI en oméga-3 et dépression : études d'observation en population

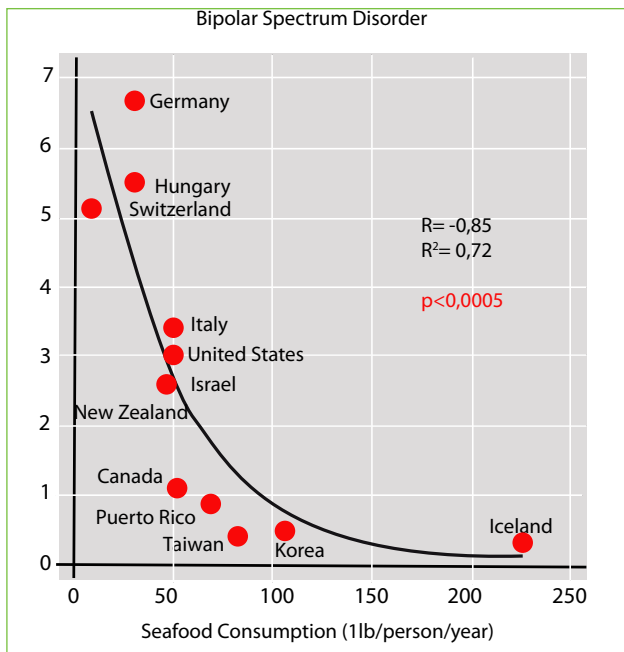
L'hypothèse d'un effet protecteur des AGPI n-3 vis-à-vis de la dépression a été explorée dans des études épidémiologiques en population. Le poisson étant, dans la plupart des populations du monde, la principale source d'AGPI n-3 à longue chaîne, des études écologiques internationales ont examiné la relation entre la consommation de poisson et la prévalence de la dépression. Ainsi, dans une étude de comparaison entre pays, on a pu observer une corrélation inverse entre la consommation apparente de poisson (estimée par les statistiques de la FAO [Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture]) et la prévalence de la dépression, les pays asiatiques forts consom-

mateurs de poisson (Japon, Corée, Taïwan) ayant la prévalence la plus faible (Hibbeln 1998) (figure 2 ci-dessous).



**Figure 2 : Consommation apparente de poisson et prévalence de la dépression caractérisée dans 9 pays (d'après Hibbeln, 1998)**

La même relation internationale a été observée pour la dépression post-partum, dont la fréquence est plus basse dans les pays ayant une consommation de poisson élevée ou une teneur moyenne élevée du lait maternel en DHA (Hibbeln, 2002). La prévalence de troubles du spectre bipolaire dans différents pays diminue également avec la consommation moyenne de poisson, de manière remarquablement marquée (Noaghiul 2003) (figure 3 ci-après). Cette relation n'est pas constatée avec la prévalence de la schizophrénie, ce qui suggère qu'elle est spécifique des troubles de l'humeur. Ce type d'étude écologique est plus suggestif que probant, car les différences de prévalence



**Figure 3 : Consommation apparente de poisson et produits de la mer et prévalence de troubles du spectre bipolaire dans 12 pays (d'après Noaghiul et al., 2003)**

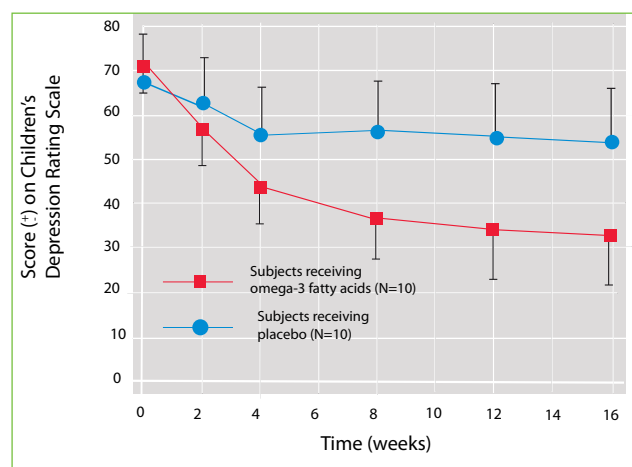
entre pays peuvent être dues à de nombreux facteurs de confusion, notamment des différences génétiques, économiques ou socio-culturelles. Cependant, le fait que l'Islande soit, avec des pays asiatiques, parmi les pays où la fréquence de troubles de l'humeur est la plus basse et la consommation de poisson la plus élevée est en faveur de « l'hypothèse oméga-3 » (Noaghiul 2003). L'association d'une plus grande consommation de poisson avec une diminution du risque de dépression ou de symptômes dépressifs a été observée dans plusieurs études transversales dans des échantillons de population de divers pays, comme la Finlande (Tanskanen 2001 ; Timonen 2004), la France (Barberger-Gateau 2005), les Pays-Bas (Kamphuis 2006), ou Chypre et les îles grecques (Bountziouka 2009), études dans lesquelles la dépression ou les symptômes dépressifs ont été évalués par auto-questionnaire. Dans ces études, une augmentation de la consommation de poisson ou d'AGPI n-3 à longue chaîne, même modérée (une fois par semaine vs. moins d'une fois par semaine), est souvent associée à une diminution significative du risque de dépression ou de symptômes dépressifs, après ajustement sur des facteurs de confusion. La même question a été abordée dans plusieurs études de cohorte dans différents pays, avec des résultats hétérogènes. La consommation de poisson ou d'AGPI n-3 à longue chaîne est associée à une diminution du risque ultérieur de dépression dans plusieurs études, notamment en France. Ainsi dans la cohorte française SU.VI.MAX, la consommation de poisson gras ou de plus de 0.1 % de l'apport énergétique sous forme d'AGPI n-3 à longue chaîne, mesurée en début d'étude, est associée à un moindre risque d'épisode dépressif au cours des 8 ans de suivi (odds-ratio pour AGPI n-3 > 0.1 % de l'AET : 0.75 [0.57-0.99]) ; la diminution du risque est plus marquée pour les épisodes dépressifs récurrents (Astorg, 2008). Des observations analogues ont été faites dans d'autres cohortes, comme une cohorte américaine (Colangelo et al., 2009). Cependant, d'autres études de cohortes n'ont pas montré cette association. Ainsi, on n'a

pas trouvé d'association entre la consommation de poisson ou d'AGPI n-3 mesurée au départ avec le risque d'épisodes dépressifs au cours du suivi dans une grande cohorte d'hommes fumeurs en Finlande (l'étude ATBC) (Hakkarainen 2004), ni dans une cohorte d'universitaires espagnols (la cohorte SUN) (Sanchez-Villegas, 2007). Dans ce dernier cas, cependant, la consommation de poisson et d'AGPI n-3 à longue chaîne était globalement élevée (36 g/jour et 0.39 g/jour respectivement dans le quintile le plus bas, soit du même ordre que la consommation moyenne en France), peut-être trop élevée pour que des effets se manifestent. Des études transversales ou cas-témoins en population ont observé des niveaux moindres d'AGPI n-3 dans les lipides sanguins de sujets déprimés (Tiemeyer 2003 ; Féart 2008). Ainsi, dans une étude française sur des personnes âgées, l'étude des Trois Cités, une teneur plasmatique élevée en EPA est associée à un moindre risque de symptômes dépressifs, surtout parmi ceux qui prennent des antidépresseurs (Féart 2008). Dans un échantillon d'adultes crétois, ceux qui présentaient des symptômes dépressifs avaient des concentrations moindres de DHA dans le tissu adipeux (Mamalakis 2002). Vu le renouvellement très lent des acides gras dans le tissu adipeux (plusieurs années), la diminution du DHA était très vraisemblablement due à un apport habituel moindre, non à l'état dépressif des sujets. Cependant, l'association entre le statut sanguin en AGPI n-3 et le risque de dépression n'est pas retrouvée dans d'autres études, en particulier des études prospectives (Astorg, 2009). En résumé, l'association entre une plus grande consommation de poisson ou d'AGPI n-3 à longue chaîne, ou un statut sanguin plus élevé en ces acides gras, et la diminution du risque de dépression a été observée dans des études assez nombreuses, mais pas dans toutes. En particulier, peu d'études de cohortes la confirment. Diverses raisons peuvent être à l'origine de la relative incohérence des résultats. Il existe des facteurs de confusion potentiels : ainsi, un statut socio-économique élevé et un mode de vie favorable sont liés à la fois à une consommation de poisson plus élevée et à une moindre prévalence de la dépression. Ces facteurs, bien que pris en compte dans la plupart des études, sont susceptibles de générer des effets de confusion résiduels. Par ailleurs, le niveau moyen de consommation d'AGPI n-3 est très variable selon les populations, et peut se trouver en dehors de la zone où un éventuel effet favorable des AGPI n-3 peut être détecté.

### AGPI en oméga-3 et troubles de l'humeur : études d'intervention

Dès 1981, des essais d'intervention non contrôlés ont montré des effets bénéfiques de fortes doses d'huile de lin, riche en acide  $\alpha$ -linoléique, sur des cas isolés de dépression uni- ou bipolaire (Rudin 1981). Depuis une dizaine d'années, des essais d'intervention randomisés, la plupart d'entre eux de petite taille, ont testés les effets des AGPI n-3 à longue chaîne sur des patients déprimés ou atteints de trouble bipolaire, en traitement adjuvant ou parfois en monothérapie. Ainsi, l'administration d'EPA ou d'une huile de poisson riche en EPA a amélioré des patients déprimés résistants au traitement antidépresseur (Nemets 2002 ; Peet 2002 ; Su 2003). Curieusement, celle de ces études ayant testé plusieurs doses d'EPA trouve un effet avec la dose la plus faible (1 g/jour), non avec les doses supérieures (Peet 2002). Cependant, dans d'autres essais sur des patients traités par antidépresseurs, les AGPI n-3 n'ont pas montré d'effet (Carney, 2009). Utilisé en monothérapie, l'EPA, à la dose de 1 g par jour, a montré une certaine efficacité sur des patients souffrant de dépression caractérisée (Jayazeri 2008 ; Mischoulon 2009), avec un effet identique à celui de

la fluoxétine (Jayazeri 2008). Testés sur des enfants dépressifs, les AGPI n-3 (400 mg d'EPA + 200 mg de DHA/jour), utilisés seuls, se sont avérés remarquablement efficaces (Nemets 2006) (figure 4).

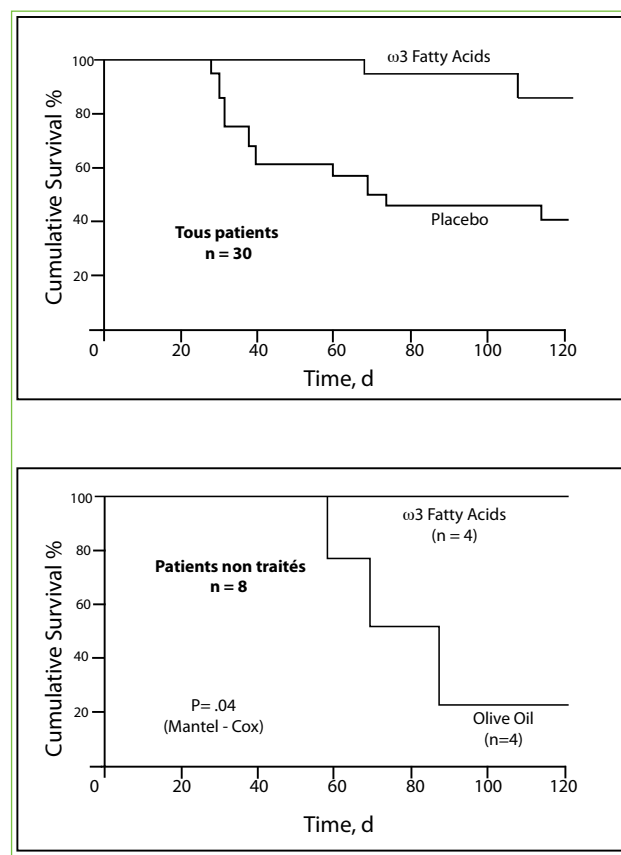


**Figure 4 : Effet des AGPI n-3 en monothérapie (400 mg EPA + 200 mg DHA/jour) chez des enfants (6-12 ans) dépressifs (d'après Nemets et al., 2006)**

En revanche, on n'a pas observé d'effet des AGPI n-3 en monothérapie chez des patients souffrant de dépression mineure (Rogers 2007). Chez des femmes déprimées en période périnatale, des effets positifs des AGPI n-3 utilisés en monothérapie ont été constatés dans un essai (Su, 2008), mais pas dans deux autres (Freeman, 2008 ; Rees, 2008). On n'a pas observé d'effet du DHA ou d'un mélange riche en DHA (2 g de DHA / jour) sur des patients déprimés, qu'il soit utilisé en adjuvant (Silvers 2005 ; Grenyer 2007) ou en monothérapie (Marangell 2003). Enfin, dans le premier essai contrôlé publié, des patients bipolaires, traités ou non, et recevant des AGPI n-3 à forte dose (6 g d'EPA + 3 g de DHA /jour) avaient moins de rechutes dépressive que ceux recevant un placebo (Stoll 1999) (figure 5 ci-contre). Lors d'essais ultérieurs, l'EPA en traitement adjuvant a amélioré des patients bipolaires en phase dépressive à la dose de 1 ou 2 g/jour (Frangou 2006), mais pas, curieusement, à une dose plus élevée (6 g /jour) (Keck 2006).

Au total, les essais contrôlés réalisés jusqu'à présent pour tester l'efficacité des AGPI n-3 dans les troubles de l'humeur se révèlent très hétérogènes dans leurs résultats, sans qu'apparaisse une explication claire de ces divergences, comme le note une méta-analyse récente (Kraguljac, 2009). On notera tout de même que des effets favorables sont constatés dans des essais utilisant l'EPA ou des mélanges riches en EPA, tant en adjonction qu'en monothérapie, alors que le DHA n'a pas montré d'effet jusqu'ici. Par ailleurs, les doses efficaces ne sont pas toujours les plus élevées parmi celles testées. Enfin, contrairement sans doute aux attentes, les effets des AGPI n-3 se sont manifestés jusqu'à présent sur des patients déprimés caractérisés, parfois résistants au traitement, mais pas, ou de manière non reproductible, sur des patients souffrant de dépression mineure ou de dépression en période périnatale. L'hétérogénéité des résultats ne permet pas de conclure, ni à un effet antidépresseur des AGPI n-3, ni à une absence d'effet, mais les résultats positifs constatés encouragent à entreprendre d'autres essais, de plus grande taille, sur différents types de patients dépressifs ou bipolaires. En 2006, un comité

*ad hoc* de l'association américaine de psychiatrie (APA) concluait déjà en ce sens, et publiait, en attendant, des recommandations concernant l'usage d'AGPI n-3 dans la prévention et le traitement des troubles psychiatriques, notamment la recommandation de consommation de 1 g/jour d'AGPI n-3 (EPA + DHA) chez les patients souffrant de troubles de l'humeur (Freeman, 2006).



**Figure 5 : Effet des AGPI n-3 (10 g EPA + DHA/jour) chez des patients bipolaires : analyse de survie (% de patients sans récurrence dépressive) d'après Stoll et al., 1999)**

### Conclusion

Dans l'ensemble, de nombreux travaux publiés, tant en recherche clinique qu'en épidémiologie, sont en faveur d'un rôle possible des AGPI n-3 dans la prévention et le traitement des troubles de l'humeur, mais les résultats sont hétérogènes et des preuves solides manquent encore. Les résultats obtenus jusqu'à présent, notamment dans les essais cliniques, encouragent fortement à poursuivre les recherches dans les deux domaines. Des études épidémiologiques prospectives, et des essais cliniques de grande taille, devront être réalisés pour établir les propriétés des AGPI n-3 dans un domaine de la santé où la nutrition n'a eu, jusqu'à ces dernières années, que très peu de place.

### Références

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 Suppl:S157-S161.

Astorg P, Arnault N, Czernichow S, Noiset N, Galan P, Hercberg S. Niveaux d'apports et sources alimentaires des principaux acides gras polyinsaturés n-6 et n-3 dans la population française adulte. *Cah Nutr Diét* 2005 ; 40 : 260-9.

- Astorg P, Couthouis A, Bertrais S *et al.* Association of fish and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid intake with the occurrence of depressive episodes in middle-aged French men and women. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008 ; 78 : 171-82.
- Astorg P, Bertrais S, Alessandri JM *et al.* Long-chain n-3 fatty acid levels in baseline serum phospholipids do not predict later occurrence of depressive episodes : a nested case-control study within a cohort of middle-aged French men and women. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009 ; 81 :265-71.
- Barberger-Gateau P, Jutand MA, Letenneur L, Larrieu S, Tavernier B, Berr C. Correlates of regular fish consumption in French elderly community dwellers: data from the Three-City study. *Eur.J.Clin. Nutr.* 2005 ; 59:817-25.
- Bountziouka V, Polychronopoulos E, Zeimbekis A *et al.* Long-term fish intake is associated with less severe depressive symptoms among elderly men and women. The MEDIS epidemiological study. *J Aging Health* 2009 ; 21 : 864-80.
- Carney RM, Freedland KE, Rubin EH, Rich MW, Steinmeyer BC, Harris WS. Omega-3 augmentation of sertraline in treatment of depression in patients with coronary heart disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2009 ; 302 : 1651-7.
- Chiu CC, Huang SY, Chen CC, Su KP. Omega-3 fatty acids are more beneficial in the depressive phase than in the manic phase in patients with bipolar I disorder. *J Clin.Psychiatry* 2005;66:1613-4.
- Colangelo LA, He K, Whooley MA, Daviglius ML, Liu K. Higher dietary intake of n-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with depressive symptoms in women. *Nutrition* 2009 ; 25 : 1011-9.
- Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect.Disord.* 2002 ; 72:227-36.
- De Vriese SR, Christophe AB, Maes M. Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression. *Life Sci.* 2003 ; 73:3181-7.
- 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.
- Frangou S, Lewis M, McCrone P. Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006 ; 188:46-50.
- Frasure-Smith N, Lespérance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005 ; 67 suppl. 1 : S19-S25.
- Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL *et al.* Omega-3 fatty acids : evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2006 ; 67 : 1954-67.
- Freeman MP, Davis M, Sinha P, Wisner KL, Hibbeln JR, Gelenberg AJ. Omega-3 fatty acids and supportive psychotherapy for perinatal depression : a randomized placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2008 ; 110 : 142-8.
- Green P, Hermesh H, Monselise A, Marom S, Presburger G, Weizman A. Red cell membrane omega-3 fatty acids are decreased in nondepressed patients with social anxiety disorder. *Eur Neuro-psychopharmacol* 2006 ; 16 : 107-13.
- Grenyer BFS, Crowe T, Meyer B *et al.* Fish oil supplementation in the treatment of major depression : a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2007 ; 31 : 1393-6.
- Hakkarainen R, Partonen T, Haukka J, Virtamo J, Albanes D, Lonnqvist J. Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression? *Am.J.Psychiatry* 2004 ; 161:567-9.
- Hibbeln JR. Fish consumption and major depression. *Lancet* 1998 ; 351:1213.
- 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.
- Huan M, Hamazaki K, Sun Y *et al.* Suicide attempt and n-3 fatty acid levels in red blood cells: a case control study in China. *Biol. Psychiatry* 2004 ; 56:490-6.
- Jayazeri S, Tehrani-Doost M, Kesharvarz SA *et al.* Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately or in combination, in major depressive disorder. *Austr New Zealand J Psychiatry* 2008 ; 42 : 192-198.
- Kamphuis MH, Geerlings MI, Tijhuis MAR, Kalmijn S, Grobbee DE, Kromhout DK. Depression and cardiovascular mortality : a role for n-3 fatty acids ? *Am J Clin Nutr* 2006 ; 84 : 1513-7.
- Keck PE, Jr., Mintz J, McElroy SL *et al.* Double-blind, randomized, placebo-controlled trials of ethyl-eicosapentaenoate in the treatment of bipolar depression and rapid cycling bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 2006 ; 60:1020-2.
- Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect.Disord.* 2003 ; 73:261-9.
- Kraguljac NV, Montori VM, Pavuluri M, Chai HS, Wilson BS, Unal SS. Efficacy of omega-3 fatty acids in mood disorders – a systematic review and metaanalysis. *Psychopharmacol Bull* 2009 ; 42 : 39-54.
- Lépine JP, Gasquet I, Kovess V *et al.* Prévalence and comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale en France. *Encéphale* 2005 ;3 1:182-94.
- McNamara RK, Hahn CG, Jandacek R *et al.* Selective Deficits in the Omega-3 Fatty Acid Docosahexaenoic Acid in the Postmortem Orbitofrontal Cortex of Patients with Major Depressive Disorder. *Biol.Psychiatry* 2006.
- Maes M, Smith R, Christophe A, Cosyns P, Desnyder R, Meltzer H. Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20: 4 omega 6/ C20:5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J.Affect.Disord.* 1996 ; 38:35-46.
- Maes M, Christophe A, Delanghe J, Altamura C, Neels H, Meltzer HY. Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res.* 1999 ; 85:275-91.
- Mamalakis G, Tornaritis M, Kafatos A. Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent.Fatty Acids* 2002 ; 67:311-8.
- Marangell LB, Martinez JM, Zboyan HA, Kertz B, Kim HF, Puryear LJ. 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.
- Mischoulon D, Papakostas GI, Dordling CM *et al.* A double-blind, randomized controlled trial of ethyl eicosapentaenoate for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2009 ; 70 : 1636-44.
- Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am.J.Psychiatry* 2002 ; 159:477-9.
- Nemets H, Nemets B, Apter A, Bracha Z, Belmaker RH. Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. *Am J Psychiatry* 2006 ; 63:1098-100.
- Noaghiul S, Hibbeln JR. Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am.J.Psychiatry* 2003 ; 160:2222-7.
- Parker G, Gibson NA, Brotchie H, Heruc G, Rees AM, Hadzi-Pavlovic D. Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163:969-78.
- 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 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.
- Rees AM, Austin MP, Parker GB. Omega-3 fatty acids as a treatment for perinatal depression : randomized double-blind placebo-controlled trial. *Austr New Zealand J Psychiatry* 2008 ; 42 : 199-205.
- Rogers PJ, Appleton KM, Kessler D *et al.* No effect of long-chain polyunsaturated fatty acids (EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function : a randomized controlled trial. *Br J Nutr* 2007 ; 99 : 421-31.
- Rudin DO. The major psychoses and neuroses as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome: substrate pellagra. *Biol.Psychiatry* 1981 ; 16:837-50.

Silvers KM, Woolley CC, Hamilton FC, Watts PM, Watson RA. Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids* 2005 ; 72:211-8.

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.

Su KP, Huang SY, Chiu TH *et al.* Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy : results from a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008 ; 69: 644-51.

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.

Sublette ME, Hibbeln JR, Galfalvy H, Oquendo MA, Mann JJ. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163:1100-2.

Tanskanen A, Hibbeln JR, Hintikka J, Haatainen K, Honkalampi K, Viinamaki H. Fish consumption, depression, and suicidality in a general population. *Arch.Gen.Psychiatry* 2001 ; 58:512-3.

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.

Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Kiliaan AJ, Breteler MM. Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am.J.Clin.Nutr.* 2003 ; 78:40-6.

Timonen M, Horrobin D, Jokelainen J, Laitinen J, Herva A, Räsänen P. Fish consumption and depression : the Northern Finland 1966 birth cohort study. *J Affect.Disord.* 2004.

Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004 ; 184:386-92.

## ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

Sylvie Vancassel

### Les taux cérébraux en AGPI sont dépendants des apports nutritionnels

Il existe deux familles d'acides gras polyinsaturés (AGPI), les séries n-3 et n-6, dont les précurseurs sont essentiels pour les mammifères car uniquement apportés par l'alimentation. Les dérivés à longue chaîne, dont on retiendra les acides docosahexaénoïque (DHA, 22 : 6n-3) et eicosapentaénoïque (EPA, 20 : 5n-3) pour la série n-3 et l'acide arachidonique (AA, 20 : 4n-6) pour la série n-6, sont synthétisés à partir des précurseurs par des voies métaboliques en compétition. Pour cette raison, un apport alimentaire équilibré en précurseurs et en dérivés préformés est primordial car il détermine le rapport AGPI n-6 / AGPI n-3 dans l'organisme. Actuellement, les pays occidentaux consomment un excès de corps gras riches en AGPI n-6, suggérant que certaines populations de personnes pourraient souffrir d'un apport insuffisant en AGPI n-3 (1).

Le cerveau est un organe particulièrement riche en lipides (50 % du poids sec) représentés principalement par les AGPI, il contient de plus les plus fortes teneurs en DHA comparativement aux autres tissus de l'organisme. Le DHA s'accumule majoritairement dans les phospholipides (PL) des membranes cérébrales durant la période périnatale et conditionne un développement cérébral optimal (2, 3). Les travaux de Cunnane *et al.*, (4) montrent que pendant les 6 premiers mois de vie, le cerveau de nourrisson accumule 5 mg de DHA par jour, correspondant à la moitié du DHA corporel total accumulé quotidiennement.

Chez les rongeurs, les études mettent en évidence une accumulation cérébrale du DHA accrue durant le développement embryonnaire au cours de la dernière semaine de gestation et représente à la naissance entre 10 et 12 % des acides gras (5). La teneur en DHA continue d'augmenter pendant le développement précoce pour atteindre jusqu'à 20-25 % des acides gras totaux à l'âge adulte (5, 6). La période périnatale correspond à une période de neurogenèse, de synaptogenèse et de myélinisation intenses qui requièrent la formation de membranes cellulaires, impliquant donc la production de PL constitués d'AGPI. Ainsi, l'accumulation du DHA dans le cerveau correspond à la période de développement des réseaux neuronaux et conditionne donc le fonctionnement cérébral. L'apport des AGPI pendant la période embryonnaire est donc crucial pour le développement du cerveau et dépend totalement des apports nutritionnels maternels (4, 7). Plus particulièrement, le DHA synthétisé par la mère est majoritairement orienté vers le placenta afin de subvenir aux besoins du cerveau du fœtus en développement. C'est le processus de « biomagnification » décrit par Crawford *et al.*, (8). Certaines études ont établi des corrélations positives entre l'apport maternel en DHA, via notamment une alimentation riche en poissons, et le quotient intellectuel (9).

Les AGPI jouent un rôle structural essentiel dans les cellules nerveuses en tant que constituants principaux des PL membranaires. La modification de la composition lipidique des membranes, et en particulier la diminution de la teneur en DHA, peut alors en modifier la structure et les fonctions.

L'importance du DHA dans les fonctions cérébrales a été mise en évidence dans des modèles animaux dont l'apport alimentaire lipidique est dépourvu du précurseur n-3. En modulant les apports alimentaires en AGPI de la mère durant la période critique d'accumulation des AGPI chez le fœtus en développement, il est ainsi possible de modifier la composition lipidique des membranes cérébrales chez la

descendance. Au laboratoire, nous disposons d'un modèle uni- ou plurigénérationnel de rats déficients en AGPI n-3 (durant au moins deux générations). Un régime lipidique exclusivement à base d'huile d'arachide, pauvre en AGPI n-3, appliqué depuis la gestation induit une chute de 80 % environ dans la teneur en DHA des membranes cérébrales à l'âge adulte (10-12).

Il est à noter que les structures cérébrales ne sont pas toutes affectées de façon identique par cette déficience comme en témoigne la chute des taux de DHA plus importante dans le cortex frontal que dans les autres structures étudiées comme l'hippocampe, le striatum et le cervelet (11, 13). La perte cérébrale en DHA est compensée par la synthèse d'un dérivé de la série des n-6, l'acide gras 22 :5 n-6, permettant de maintenir la quantité totale d'AGPI mais au profit des AGPI n-6.

### Le déficit d'apport en AGPI n-3 perturbe le fonctionnement synaptique

Le modèle de déficience en AGPI n-3, mis en place au laboratoire, permet d'étudier les conséquences sur le fonctionnement cérébral d'un déficit alimentaire en précurseur n-3. Nos travaux portent plus particulièrement sur les modifications du fonctionnement synaptique. Néanmoins, cette situation nutritionnelle expérimentale est extrême et ne permet pas de transposer les résultats à l'Homme mais elle permet d'identifier les cibles impliquées dans le mécanisme d'action du DHA.

Grâce à ce modèle, nous avons montré que les modifications de composition en acides gras des membranes cellulaires cérébrales sont associées à des troubles du fonctionnement de la neurotransmission chez les rongeurs. Ces perturbations ont été particulièrement étudiées dans les systèmes monoaminergiques et cholinergiques en raison de leur implication dans les fonctions telles que la motricité volontaire, les processus cognitifs et émotionnels. Nos études ont permis d'établir que les paramètres de stockage présynaptique des neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine et acétylcholine) et de leur dynamique de libération sont modifiés dans les noyaux accumbens, l'hippocampe et le cortex frontal (10, 14-18).

Les études réalisées par microdialyse intracérébrale montrent que la libération spontanée d'acétylcholine dans l'hippocampe est plus élevée chez les animaux déficients en AGPI n-3 que chez les rats recevant un régime équilibré, tandis que la libération stimulée est plus faible, et que ces modifications sont réversées par un régime supplémenté en DHA ; ceci sans modification de l'activité catabolique acétylcholine estérase ni de la densité du transporteur vésiculaire du neurotransmetteur. La mise en évidence des modifications du fonctionnement cholinergique participent ainsi à la compréhension des troubles de la cognition qui sont décrits chez les animaux en condition de déficience alimentaire en AGPI n-3, et plus particulièrement les retards d'apprentissage et les troubles de la mémoire rapportés dans la littérature et dans lesquels l'implication de l'hippocampe est fondamentale (19, 20).

Concernant les systèmes monoaminergiques, nous avons montré que la libération basale de dopamine dans les noyaux accumbens, sous contrôle inhibiteur du cortex frontal, est augmentée chez les rats déficients en AGPI n-3. De plus, l'expression des récepteurs à la dopamine de type D2, présents à la fois sur les neurones pré et post-synaptiques, est diminuée dans le cortex frontal mais augmentée dans le noyau accumbens. Cette structure cérébrale est largement impliquée dans le comportement émotionnel de motivation et de récompense, un stimulus renforçateur y augmentant la libération de dopamine (21). Il apparaît donc que l'activité dopaminergique dans le cortex frontal des rats déficients en AGPI n-3 est diminuée, induisant un hyper-fonctionnement dopaminergique au niveau des noyaux accumbens (22). D'autres études confirment l'influence du régime alimentaire déficient en AGPI n-3 sur le taux de monoamines cérébrales (23, 24).

La neurotransmission sérotoninergique est également affectée

par la déficience alimentaire en AGPI n-3. Plus précisément, la libération spontanée de sérotonine est augmentée alors que la libération stimulée est diminuée dans l'hippocampe de rats déficients en AGPI n-3, en association avec une réduction du stock vésiculaire présynaptique.

### Libération des neurotransmetteurs par exocytose, cible des AGPI ?

L'ensemble des données montrant un effet du déficit membranaire en DHA sur la dynamique de libération de plusieurs neurotransmetteurs, dans différentes structures cérébrales, invite à penser qu'un mécanisme commun est affecté, à savoir le processus d'exocytose.

La libération de neurotransmetteur est un processus fortement régulé qui implique le recrutement du complexe protéique SNARE au niveau de la zone active de la synapse. L'arrivée d'un potentiel d'action induit alors une augmentation massive de calcium intracellulaire dans les neurones, auquel se lie la protéine vésiculaire synaptotagmine, et qui va induire l'assemblage du complexe SNARE servant de médiateur premier à l'accostage et l'amorçage de vésicules présynaptiques. Dans le neurone, les protéines clés formant le complexe SNARE sont divisées en deux groupes suivant leur localisation à la membrane, soit vésiculaire les *v-SNARE* (v, vesicle), soit plasmique les *t-SNARE* (t, target) (25). L'assemblage des protéines SNARE en complexe stable aboutit à la fusion des vésicules de sécrétion avec la membrane plasmique qui conduit à l'exocytose des neurotransmetteurs dans la fente synaptique (26). Latham *et al.* (27) ont montré que l'acide arachidonique peut réguler l'assemblage du complexe SNARE dans les cellules chromaffines. Chez le rat, la diminution de la teneur membranaire en DHA, induite par un régime déficient en AGPI n-3, provoque dans l'hippocampe une augmentation de la formation du complexe SNARE (28). Toutefois, il est difficile d'identifier les mécanismes précis par lesquels un déficit membranaire en AGPI n-3 modifie la neurotransmission en raison des interactions anatomo-fonctionnelles complexes qui existent entre les différents systèmes de neurotransmission.

Afin d'approcher les mécanismes cellulaires impliqués dans la modulation de la neurotransmission par les AGPI et de s'affranchir des interactions multiples qui régulent ces fonctions *in vivo*, nous avons développé un modèle d'étude sur lignée de cellules neuronales, les neuroblastomes SH-SY5Y. Les cellules SH-SY5Y non différenciées présentent un phénotype neuronal noradrénergique et des caractéristiques de cellules excitables en exprimant différents canaux voltage- et ligand-dépendants (29, 30). Les travaux de Ou *et al.* (31) montrent que les vésicules contenant la noradrénaline sont fonctionnelles et peuvent capter puis libérer le neurotransmetteur en condition basale (mimant l'activité du neurone au repos) et sous stimulation par dépolarisation membranaire au KCl. De plus, les cellules expriment les protéines impliquées dans la formation et le fonctionnement du complexe SNARE (32). Les cellules SH-SY5Y offrent ainsi un modèle valide pour étudier la régulation de la libération de noradrénaline par exocytose.

Nous avons ainsi étudié les processus de captage et de libération de noradrénaline (par traçage radiochimique) par les cellules SH-SY5Y en réponse aux modifications de la teneur en AGPI de leurs PL membranaires et suite à une brève exposition aux AGPI exogènes.

Nos résultats montrent que la supplémentation pendant 3 jours du milieu de culture en AA, DHA ou EPA induit une profonde modification de la composition lipidique des membranes cellulaires, principalement du rapport AA / DHA. Ainsi, la supplémentation en AGPI corrige le statut déficient initial des cellules SHSY-5Y, mis en évidence par la diminution du taux de 20 :3 n-9. En effet, les cellules non supplémentées présentent un déficit membranaire en AGPI n-3 au profit des AGPI n-6 lié à leur condition de culture et leur composition lipidique membranaire s'apparente ainsi à celle



de membranes cérébrales de rats chroniquement déficients en AGPI n-3 (33). En revanche, le profil lipidique des cellules supplémentées en DHA correspond à celui de neurones de rats nourris avec un régime équilibré. Ainsi, la supplémentation de ces cellules permet de modéliser les modifications biochimiques observées lors des manipulations nutritionnelles des apports en AGPI n-3 chez le rat (34).

L'incorporation du DHA dans les membranes cellulaires, réduisant le rapport AA / DHA, est associée à une augmentation de la libération basale de noradrénaline par les cellules SH-SY5Y, sans modification de la libération stimulée par le KCl ni du captage du neurotransmetteur. En revanche, la supplémentation des cellules avec l'AA ou l'EPA est sans effet (35). Nous avons également montré qu'une incubation de courte durée des cellules avec du DHA, pendant l'étape clé de mobilisation des vésicules synaptiques, augmente considérablement la libération spontanée de noradrénaline, à un niveau équivalent à celui libéré après dépolarisation des cellules.

Ces résultats confortent l'hypothèse que le DHA incorporé dans les phospholipides membranaires module la libération de neurotransmetteurs. Nos résultats montrent également que le DHA sous forme libre exerce des effets suffisamment puissants pour affecter rapidement la libération de neurotransmetteurs. L'ensemble de nos résultats suggère que le DHA participe à la mobilisation des vésicules synaptiques à la membrane plasmique, augmentant ainsi l'amplitude de libération du neurotransmetteur qu'elles contiennent. Notre recherche s'oriente à ce jour vers l'étude de l'action du DHA sur la protéine PKC en raison de son implication dans la libération de neurotransmetteurs.

Resitués dans un contexte physiologique, ces résultats sont cohérents avec les modifications de libération de neurotransmetteurs observées chez les animaux dont les apports en AGPI n-3 sont déficitaires ou au contraire enrichis, et qui résultent des interactions complexes et multiples qui régulent le fonctionnement des systèmes de neurotransmission dans l'ensemble des structures cérébrales.

### Les perturbations de la neurotransmission liées au déficit en AGPI n-3 peuvent-elles favoriser les troubles de l'humeur ?

Il est largement décrit que les modifications de composition lipidique cérébrale induites par les variations d'apport alimentaire en AGPI n-3 sont associées à des troubles moteurs, de la vision et des capacités d'apprentissage (19). Ainsi, les rongeurs nourris avec un régime alimentaire dépourvu de 18 :3 n-3 présentent un déficit d'apprentissage spatial mettant en jeu l'hippocampe (20), des déficits de mémoire de travail impliquant le cortex frontal (36) et des déficits dans l'apprentissage par discrimination olfactive (37). Ces troubles cognitifs sont également associés à une augmentation des indices d'anxiété (38), d'agressivité et de dépression (19, 39).

Chez l'Homme, des études établissent un lien entre la prévalence de troubles psychopathologiques associés à des dysfonctionnements de la neurotransmission monoaminergiques, notamment la dépression, et un statut lipidique déficient en AGPI n-3 (40, 41).

Chez l'animal, la supplémentation alimentaire en AGPI n-3 semble avoir un effet protecteur dans la réponse au stress, en atténuant le comportement de peur et d'anxiété des rats (42). Il a également été montré que la supplémentation en EPA diminue l'état d'anxiété ainsi que l'augmentation du taux de corticostérone, hormone du stress, induits par l'injection intracérébroventriculaire de l'interleukine  $Il_{1\beta}$  pro-inflammatoire alors qu'une supplémentation en AA augmente le comportement anxieux (43, 44). Ces études suggèrent que l'EPA exerce un effet bénéfique sur le comportement émotionnel par un mécanisme anti-inflammatoire. Nous avons par ailleurs montré au laboratoire qu'une supplémentation en AGPI n-3 (EPA et DHA) atténue la chute des taux cérébraux de sérotonine

induite par une procédure de stress chronique imprédictible chez la souris (45).

Nous avons également étudié l'impact de l'apport en AGPI n-3 sur les conséquences du stress chronique de séparation maternelle chez le rat. Le protocole consiste à séparer quotidiennement (6 heures/jour) les ratons de leur mère au cours des 3 premières semaines de vie pour en évaluer les conséquences à l'âge adulte. On sait en effet que la rupture du lien entre la mère et le nouveau-né, en affectant le développement cérébral, entraîne des perturbations chez le jeune à long terme et favorise la vulnérabilité à la dépression à l'âge adulte (46). La séparation maternelle chez le rat est ainsi un modèle de stress chronique précoce qui favorise l'apparition de troubles de la réponse émotionnelle (47). Ainsi, les rats qui subissent une séparation maternelle prolongée présentent une altération persistante des réponses neuroendocriniennes, neurochimiques et comportementales retrouvées dans des troubles psychopathologiques tels que la dépression.

Nos résultats ont montré que le comportement des rats face à la récompense, l'anxiété et la peur sont modulées par la déficience en AGPI n-3 et par la séparation maternelle. De plus, ces deux facteurs environnementaux agissent en synergie pour exacerber certains aspects de la réponse émotionnelle. Ainsi, les rats ayant reçu pendant toute leur vie un régime sévèrement carencé en AGPI n-3 et soumis à la séparation maternelle précoce augmentent leur consommation de sucrose, substance renforçante, illustrant une modification de leur statut hédonique pouvant prédisposer à des troubles de type addictif. Par ailleurs, la carence en AGPI n-3 et la séparation maternelle amplifient la réaction de peur conditionnée, ralentissent son extinction et favorisent sa restauration lors de l'évocation du stimulus stressant (résultats non publiés). Ceci suggère que le déficit alimentaire en AGPI n-3 favorise le rappel d'une situation aversive. L'effet additionnel des deux facteurs sur la réaction émotionnelle pourrait s'expliquer par leurs cibles d'action communes, à savoir les systèmes endocriniens et monoaminergiques de la réponse au stress. Ceci suggère ainsi que les effets de la séparation maternelle sont potentialisés en situation de déficit alimentaire en AGPI n-3.

En conclusion, ces données permettent de supposer qu'un apport adéquat en AGPI n-3 assure un effet protecteur dans la réponse émotionnelle et augmente la résistance au stress. Inversement, la déficience alimentaire en AGPI n-3, induisant la chute de DHA dans les membranes cérébrales, serait un facteur de risque dans le développement de troubles émotionnels, voire de psychopathologies.

### Références

1. Astorg P, Arnault N, Czernichow S, Noisette N, Galan P, Hercberg S. Dietary intakes and food sources of n-6 and n-3 PUFA in French adult men and women. *Lipids*. 2004, 39(6):527-35.
2. Lauritzen L, Hansen HS, Jørgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res*. 2001, 40(1-2):1-94. Review.
3. Wainwright PE. Do essential fatty acids play a role in brain and behavioral development ? *Neurosci Biobehav Rev*. 1992, 16(2):193-205. Review.
4. Cunnane SC, Francescutti V, Brenna JT, Crawford MA. Breast-fed infants achieve a higher rate of brain and whole body docosahexaenoate accumulation than formula-fed infants not consuming dietary docosahexaenoate. *Lipids*. 2000, 35(1):105-11.
5. Green P, Glozman S, Kamensky B, Yavin E. Developmental changes in rat brain membrane lipids and fatty acids: the preferential prenatal accumulation of docosahexaenoic acid. *J Lipid Res*. 1999, 40(5):960-966.
6. Green P, Yavin E. Fatty acid composition of late embryonic and early postnatal rat brain. *Lipids*. 1996, 31(8):859-65.

7. Alessandri JM, Goustard B, Guesnet P, Durand G. Docosahexaenoic acid concentrations in retinal phospholipids of piglets fed an infant formula enriched with long-chain polyunsaturated fatty acids: effects of egg phospholipids and fish oils with different ratios of eicosapentaenoic acid to docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr.* 1998, 67(3):377-85.
8. Crawford MA, Hassam AG, Williams G. Essential fatty acids and fetal brain growth. *Lancet.* 1976, 1(7957):452-3.
9. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet.* 2007, 369(9561):578-85.
10. Aid S, Vancassel S, Poumes-Ballihaut C, Chalons S, Guesnet P, Lavielle M. Effect of a diet-induced n-3 PUFA depletion on cholinergic parameters in the rat hippocampus. *J Lipid Res.* 2003, 44(8): 1545-51.
11. Delion S, Chalons S, Hérault J, Guilloteau D, Besnard J.C, Durand G. Chronic dietary alpha-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J. Nutr.* 1994, 124(12):2466-76.
12. Delion S, Chalons S, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G. Alpha-linolenic acid dietary deficiency alters age-related changes of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in the rat frontal cortex. *J Neurochem.* 1996, 66(4):1582-91.
13. Favrelière S, Barrier L, Durand G, Chalons S, Tallineau C. Chronic dietary n-3 polyunsaturated fatty acids deficiency affects the fatty acid composition of plasmalethanolamine and phosphatidylethanolamine differently in rat frontal cortex, striatum, and cerebellum. *Lipids.* 1998, 33(4):401-7.
14. Kodas E, Galineau L, Bodard S, Vancassel S, Guilloteau D, Besnard JC, Chalons S. Serotonergic neurotransmission is affected by n-3 polyunsaturated fatty acids in the rat. *J Neurochem.* 2004, 89(3):695-702.
15. Zimmer L, Hembert S, Durand G, Breton P, Guilloteau D, Besnard JC, Chalons S. Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid diet-deficiency acts on dopamine metabolism in the rat frontal cortex: a microdialysis study. *Neurosci Lett.* 1998, 240(3):177-81.
16. Zimmer L, Delion-Vancassel S, Durand G, Guilloteau D, Bodard S, Besnard JC, Chalons S. Modification of dopamine neurotransmission in the nucleus accumbens of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res.* 2000, 41(1):32-40.
17. Zimmer L, Delpal S, Guilloteau D, Aïoun J, Durand G, Chalons S. Chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency alters dopamine vesicle density in the rat frontal cortex. *Neurosci Lett.* 2000, 284(1-2):25-8.
18. Zimmer L, Vancassel S, Cantagrel S, Breton P, Delamanche S, Guilloteau D, Durand G, Chalons S. The dopamine mesocorticolimbic pathway is affected by deficiency in n-3 polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 2002, 75(4):662-67.
19. Fedorova I and Salem N Jr. Omega-3 fatty acids and rodent behavior. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006, 75(4-5):271-89.
20. Moriguchi T, Greiner RS, Salem N Jr. Behavioral deficits associated with dietary induction of decreased brain docosahexaenoic acid concentration. *J Neurochem.* 2000, 75(6):2563-73.
21. Salamone JD. The behavioral neurochemistry of motivation: methodological and conceptual issues in studies of the dynamic activity of nucleus accumbens dopamine. *J Neurosci Methods.* 1996, 64(2):137-49. Review.
22. Chalons S. Omega-3 fatty acids and monoamine neurotransmission. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006, 75(4-5):259-69.
23. De la Presa Owens S, Innis SM. Docosahexaenoic and arachidonic acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and alpha-linolenic acid deficient diet in formula-fed piglets. *J Nutr.* 1999, 129(11):2088-93.
24. Takeuchi T, Fukumoto Y, Harada E. Influence of a dietary n-3 fatty acid deficiency on the cerebral catecholamine contents, EEG and learning ability in rat. *Behav Brain Res.* 2002, 131(1-2):193-203.
25. Rothman JE. Mechanisms of intracellular protein transport. *Nature.* 1994, 372(6501):55-63. Review.
26. Südhof TC. The synaptic vesicle cycle. *Annu Rev Neurosci.* 2004, 27:509-547.
27. Latham C, Osborne SL, Cryle MJ, Meunier F. Arachidonic acid potentiates exocytosis and allows neuronal SNARE complex to interact with Munc18a. *J Neurochem.* 2007, 100(6):1543-1554.
28. Pongrac JL, Slack PJ, Innis SM. Dietary polyunsaturated fat that is low in (n-3) and high in (n-6) fatty acids alters the SNARE protein complex and nitrosylation in rat hippocampus. *J Nutr.* 2007, 137(8):1852-6.
29. Vaughan PF, Peers C, Walker JH. The use of the human neuroblastoma SH-SY5Y to study the effect of second messengers on noradrenaline release. *Gen Pharmacol.* 1995, 26(6):1191-201. Review.
30. Pålman S, Mamaeva S, Meyerson G, Mattsson ME, Bjelfman C, Ortoft E, Hammerling U. Human neuroblastoma cells in culture: a model for neuronal cell differentiation and function. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1990, 592:25-37. Review.
31. Ou XM, Partoens PM, Wang JM, Walker JH, Danks K, Vaughan PF, De Potter WP. The storage of noradrenaline, neuropeptide Y and chromogranins in and stoichiometric release from large dense cored vesicles of the undifferentiated human neuroblastoma cell line SH-SY5Y. *Int J Mol Med.* 1998, 1(1):105-112.
32. Goodall AR, Danks K, Walker JH, Ball SG, Vaughan PF. Occurrence of two types of secretory vesicles in the human neuroblastoma SH-SY5Y. *J Neurochem.* 1997, 68(4):1542-1552.
33. Langelier B, Alessandri JM, Perruchot MH, Guesnet P, Lavielle M. Changes of the transcriptional and fatty acid profiles in response to n-3 fatty acids in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Lipids.* 2005, 40(7):719-28.
34. Alessandri JM, Poumès-Ballihaut C, Langelier B, Perruchot MH, Raguénez G, Monique L, Guesnet P. Incorporation of docosahexaenoic acid into nerve membrane phospholipids : bridging the gap between animals and cultured cells. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2003, 78(4): 702-10.
35. Mathieu G, Denis S, Langelier B, Denis I, Lavielle M, Vancassel S. DHA enhances the noradrenaline release by SH-SY5Y cells. *Neurochem. Int.* In press.
36. Wainwright PE, Xing HC, Girard T, Parker L, Ward GR. Effects of dietary n-3 fatty acid deficiency on Morris water-maze performance and amphetamine-induced conditioned place preference in rats. *Nutr Neurosci.* 1998, 1:281-93.
37. Greiner RS, Moriguchi T, Slotnick BM, Hutton A and Salem N (2001) Olfactory discrimination deficits in n-3 fatty acid-deficient rats. *Physiol. Behav.* 72: 379-85.
38. Carrié I, Guesnet P, Bourre JM, Francès H. Diets containing long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids affect behaviour differently during development than ageing in mice. *Br J Nutr.* 2000, 83(4):439-47.
39. DeMar JC Jr, Ma K, Bell JM, Igarashi M, Greenstein D., Rapoport SI. One generation of n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation increases depression and aggression test scores in rats. *J. Lipid Res.* 2006, 47(1):172-80.
40. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, Davis JM, Mischoulon D, Peet M, Keck PE, Marangell LB, Richardson AJ, Lake J, Stoll AL. Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry.* 2006, 67(12):1954-1967.
41. Young G and Conquer J (2005) Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod. Nutr. Dev.* 45: 1-28.
42. Takeuchi T, Iwanaga M, Harada E. Possible regulatory mechanism of DHA-induced anti-stress reaction in rats. *Brain Res.* 2003, 964(1):136-43.
43. Song C, Li X, Kang Z, Kadotomi Y. Omega-3 fatty acid ethyl-eicosapentaenoate attenuates IL-1beta-induced changes in dopamine and metabolites in the shell of the nucleus accumbens: involved with PLA2 activity and corticosterone secretion. *Neuropsychopharmacology.* 2007, 32(3):736-44.
44. Song C, Manku MS, Horrobin DF. Long-chain polyunsaturated fatty acids modulate interleukin-1beta-induced changes in behavior, monoaminergic neurotransmitters, and brain inflammation in rats. *J Nutr.* 2008, 138(5):954-63.
45. Vancassel S, Leman S, Hanonick L, Denis S, Roger J, Nollet M, Bodard S, Kousignian I, Belzung C, Chalons S. n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation reverses stress-induced modifications on brain monoamine levels in mice. *J Lipid Res.* 2008, 49(2):340-8.
46. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry.* 2001, 49(12):1023-39. Review.
47. Bifulco A, Harris T, Brown GW. Mourning or early inadequate care? Reexamining the relationship of maternal loss in childhood with adult depression and anxiety. *Dev Psychopathol.* 1992, 4:433-49.

NOTES

Lined writing area with horizontal dashed lines.



Institut Français pour la Nutrition, 71 avenue Victor Hugo, 75116 PARIS  
Tél. : 01 45 00 92 50, Fax : 01 40 67 17 76  
[Institut.nutrition@ifn.asso.fr](mailto:Institut.nutrition@ifn.asso.fr)