

## **Fonction cognitive et dépression : les oméga-3 ont-ils un bénéfice ?**

**Sophie Gillette-Guyonnet**

*Gérontopôle de Toulouse, Service de Médecine Interne et Gériatrie Clinique, CHU Toulouse, 31059, France*

*Inserm, U1027, Toulouse, 31073, France*

*Université Paul Sabatier, Toulouse, 31073, France*

Le vieillissement démographique qui caractérise l'ensemble des pays développés pose actuellement la question de la qualité de vie des années « gagnées » et engendre une augmentation des pathologies liées à l'âge, au premier rang desquelles figurent les démences et notamment la maladie d'Alzheimer (MA). La survenue d'une démence est généralement insidieuse et son expression clinique parfois très tardive. Il est possible que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents soient actifs bien avant l'apparition des symptômes cliniques de la maladie. L'absence de marqueurs biologiques fiables et la complexité de la physiopathologie rendent extrêmement difficile le développement de médicaments dans cette indication. De ce fait, le développement de stratégies permettant de retarder, voire éviter, la survenue d'un déficit cognitif chez les sujets âgés est absolument indispensable. La mise en oeuvre de ces stratégies dépend des outils thérapeutiques issus de la recherche clinique et de l'avancement de la connaissance sur l'étiopathogénie de la démence et en particulier de la MA. De nombreuses études ont à ce jour permis d'identifier des facteurs susceptibles d'influencer le déclin cognitif. Parmi ces facteurs, la nutrition pourrait jouer un rôle majeur comme en témoigne l'engouement actuel des communautés scientifique et publique.

Les données épidémiologiques actuelles sont en faveur d'un rôle protecteur de certains micro- et macro-nutriments dans la prévention du déclin cognitif et de la démence [1]. Les acides gras (AG) pourraient en particulier jouer un rôle important dans la survenue du déclin cognitif ou de la démence. Leur degré de saturation et la position des doubles liaisons sont deux éléments essentiels conditionnant leurs effets au niveau cérébral. Brièvement, les AG se composent des acides gras saturés (AGS) et des acides gras mono (AGMI) ou polyinsaturés (AGPI). Les AGPI se composent de deux grandes familles : la classe n-6 (par exemple : acide linoléique et acide arachidonique) et la classe n-3 (par exemple : acide  $\alpha$ -linoléique, acide eicosapentaénoïque [EPA] et acide docosahexaénoïque [DHA]). En plus de leur rôle dans la composition et fluidité des membranes neuronales et de leurs propriétés vasculaires, les AGPI ont un effet neuro-inflammatoire, pro (n-6) et anti-inflammatoire (n-3). Les poissons gras sont la première source d'AGPI n-3 ; la principale source d'AGPI n-6 est les huiles végétales.

Les données concernant l'association entre AG et risque de démence sont principalement issues d'études observationnelles. Ces études tendent à montrer que des apports plus élevés en AGS et graisses trans-insaturées (hydrogénées) sont généralement associés à une augmentation du risque de MA tandis que des apports plus élevés en AGPI et AGMI auraient un effet protecteur contre le déclin cognitif. De même d'autres études ont montré une relation entre consommation régulière de poisson (au moins 1 fois/semaine) et diminution du risque de démence ou de déclin cognitif. Il n'a cependant pas été retrouvé d'effet positif d'une supplémentation en EPA-DHA chez 302 sujets de  $\geq 65$ ans suivis pendant 26 semaines, n'a montré aucune efficacité sur le niveau de performances cognitives des participants [2].

Certaines discordances existant cependant entre les études, principalement du fait de problèmes méthodologiques (facteurs de confusion pris en compte, mode de recueil des facteurs nutritionnels, formes et doses utilisées dans les essais randomisés contrôlés), il reste actuellement difficile de proposer des recommandations spécifiques pour la prévention de la MA. L'analyse épidémiologique des relations entre consommation de nutriments et déclin cognitif est complexe et il est très peu probable qu'un seul composé joue un rôle majeur. Il est actuellement nécessaire de poursuivre les études qui permettront d'avoir une meilleure connaissance des mécanismes biochimiques sous-jacents des processus physiopathologiques et d'identifier des agents thérapeutiques potentiels, mais également dans une perspective de santé publique, de s'intéresser aux groupes d'aliments et aux profils alimentaires. Un article récemment publié, à partir des données de l'étude française des Trois Cités, suggère qu'une alimentation peu diversifiée majorerait le risque de démence [3]. Dans ce travail, la consommation hebdomadaire de poisson est associée à une diminution du risque de MA et de démence seulement chez les sujets porteurs de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E. La consommation régulière d'huiles ou de poissons riches en acides gras oméga-3 est associée à une diminution du risque de

démence alors qu'une consommation régulière d'huiles riches en acides gras oméga-6 majore ce risque. Une autre étude a par ailleurs montré une diminution du risque de MA chez les sujets qui suivent un régime proche du régime méditerranéen [4]. Le devenir des patients atteints de MA une fois le diagnostic posé serait également meilleur chez les patients suivant un régime proche du régime méditerranéen [5].

Par ailleurs, les travaux actuels sont en faveur du rôle protecteur des acides gras oméga-3 sur le risque de survenue d'une dépression chez les personnes âgées. Nous citerons en particulier les travaux de P. Barberger-Gateau [6] réalisés auprès d'une cohorte de 1390 individus âgés de 75 ans et plus (cohorte des 3 Cités). Dans ces travaux, les auteurs ont mesuré pour chacun d'entre eux le profil en 12 acides gras dans le plasma. Puis des questionnaires, menés par des psychologues, ont eu pour but d'identifier l'existence d'antécédents dépressifs et leur degré de sévérité. Ils ont retrouvé une plus faible concentration d'AG oméga-3 (EPA) chez les individus souffrant de dépression alors que des taux élevés ont été retrouvés pour les volontaires sans aucun problème dépressif. De plus, dans le groupe de personnes suivant un traitement antidépresseur, une teneur sanguine élevée d'EPA est inversement proportionnelle à la sévérité des symptômes dépressifs. Des forts taux d'EPA semblent donc être associés à une moindre sévérité de ces symptômes chez les personnes âgées.

L'ensemble de ces travaux souligne la nécessité de considérer les interactions entre les micro et macronutriments dans les études futures. L'impact des déterminants sociaux classiques de l'alimentation, comme les cultures régionales, la position sociale, le niveau d'éducation, sont bien sûr à prendre en compte. La communication et le conseil nutritionnel gagneront à être adaptés au style alimentaire et à l'étape du cycle de vieillissement [7-9].

Lors de notre exposé, nous présenterons les principales données concernant les relations entre les AG oméga-3, le déclin cognitif et la dépression obtenues dans le cadre d'études de cohortes prospectives ou d'essais d'intervention randomisés. Nous analyserons les limites méthodologiques des études et statuerons sur les voies de recherche futures à privilégier.

## Références

1. Gillette-Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Barberger Gateau P, Berr C, Bonnefoy M, Dartigues JF, de Groot L, Ferry M, Galan P, Hercberg S, Jeandel C, Morris MC, Nourhashemi F, Payette H, Poulain JP, Portet F, Roussel AM, Ritz P, Rolland Y, Vellas B. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging*. 2007 ;11, 2:132-152
2. Van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staveren WA, Hoefnagels WH, Beekman AT, et al. Effect of fish-oil supplementation on mental well-being in older subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2008 Sep;88(3): 706-13.
3. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alperovitch A. Dietary pattern and risk of dementia in the Three City cohort study. *Neurology* 2007; 69, 20 : 1921 – 1930
4. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 912-921.
5. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology* 2007 ;69, 11:1084-1093
6. Féart C, Peuchant E, Letenneur L, Samieri C, Montagnier D, Fourier-Reglat A, Barberger-Gateau P. Plasma eicosapentaenoic acid is inversely associated with severity of depressive symptomatology in the elderly: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *Am J Clin Nutr*. 2008 May;87(5):1156-62.
7. Poulain JP, Tibère L. Évolutions des représentations nutritionnelles des jeunes seniors: 1966/1998. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2000; 35, 1: 40-46.
8. Poulain JP. Les tendances actuelles du comportement alimentaire. In: Appfelbaum M, Romon M, Abrégé de Nutrition, Masson. 2005a.
9. Poulain JP. Sociologies de l'alimentation, les mangeurs et l'espace social alimentaire. PUF, Collection Quadrige. 2005b.