

Nature, origine et rôle des acides gras du système nerveux : un acide gras essentiel, l'acide alpha-linolénique, module la structure et la fonction cérébrales

Jean-Marie BOURRE *

Le système nerveux présente, immédiatement après les masses adipeuses, la plus grande concentration en lipides. Structuraux et non pas énergétiques, ils participent directement au fonctionnement des membranes cérébrales [1].

Le développement cérébral est génétiquement programmé : si une étape est manquée ou perturbée, les possibilités de récupération sont très réduites. De plus le renouvellement des neurones et oligodendrocytes est nul, celui des membranes est souvent très lent. Il faut donc fournir aux cellules au cours de leur différenciation et de leur multiplication un apport lipidique adéquat. Les acides gras constituant les lipides peuvent être classés en deux familles : les acides gras saturés et monoinsaturés d'une part, les acides gras polyinsaturés d'autre part. Les premiers sont synthétisés pour leur majeure partie dans le cerveau, les deuxièmes sont les dérivés des acides gras alimentaires : acide linoléique (18 : 2 n-6) et alpha-linolénique (18 : 3 n-3), essentiels car le mammifère ne peut pas les synthétiser ni transformer l'un en l'autre. Aucune modification ne peut se faire entre la dernière double liaison et l'extrémité méthyle qui est biochimiquement inerte. On décrit donc deux séries, n-3 et n-6, dont les premières doubles liaisons sont respectivement sur les troisièmes et sixièmes carbones comptés à partir du méthyle, mais dont la longueur de chaîne et le nombre de doubles liaisons sont variables.

Dans le système nerveux, un acide gras sur trois est polyinsaturé ; la position bêta des phospholipides est généralement occupée par le 20 : 4 n-6 (acide eicosatétraénoïque ou arachidonique), le 22 : 4 n-6 (acide docosatétraénoïque ou adrénique), le 22 : 5 n-3 (acide docosapentaénoïque) ou le 22 : 6 n-3 (acide docosahexaénoïque ou cervonique).

1. LES ACIDES GRAS SATURÉS OU MONOINSATURÉS [2]

Ubiquitaires, ils sont présents dans les phospholipides de toutes les membranes. Ils sont élaborés à partir de l'acétate ; toutefois, les corps cétoniques sont aussi des précurseurs importants.

Le complexe soluble synthétise des chaînes courtes et moyennes. Il est en rapport avec la multiplication cellulaire (période pré-myélinique).

* INSERM U. 26 — 200 RUE DU FBG ST-DENIS — 75475 PARIS CÉDEX 10.

Les acides gras membranaires sont élaborés dans les microsomes par l'intermédiaire de trois complexes enzymatiques distincts. Seul le troisième est diminué lors de pathologies dysmyéliniques ; il synthétise les acides saturés ou monoinsaturés à partir du stéaryl-CoA ou de l'oleyl-CoA. La différence entre les deux systèmes d'allongement ainsi que la régulation cinétique et ontogénétique de toutes les chaînes de synthèse se fait au niveau de la première enzyme qui condense le malonyl-CoA sur l'acyl-CoA.

Les mitochondries synthétisent aussi les acides gras à très longues chaînes, mais par des mécanismes totalement différents de ceux des microsomes, sans rapport avec la myélinisation, en accord avec une autonomie des mitochondries, même dans le cerveau.

Le cerveau ne synthétise pas tous les acides gras saturés et monoinsaturés à très longues chaînes nécessaires à l'élaboration de ses membranes : l'origine extracérébrale, vraisemblablement alimentaire, est à considérer car les autres organes ne les élaborent pas.

2. EFFETS DE LA CARENCE EN ACIDES GRAS POLYINSATURÉS EN N-3 SUR LA COMPOSITION ET LA FLUIDITÉ DES CELLULES ET ORGANITES.

Nous avons montré que toutes les cellules et organites cérébraux sont extrêmement riches en acides gras de la série n-3. (tableau 1). Chez des rats soumis à un régime normal en 18:2 n-6, mais déficient en acides 18:3 n-3, ils présentent une réduction d'acide cervonique compensée par un excès de 22 : 5 n-6 [3]. Une diminution de 30 fois dans l'alimentation de l'acide alpha-linolénique ne se traduit que par une réduction de 10 fois, au plus, de l'acide cervonique dans les structures examinées ; il est donc très préservé. (tableau 2).

Le régime carencé en acide alpha-linolénique provoque une diminution de la fluidité dans la région apolaire de la membrane des terminaisons nerveuses, mais une augmentation dans la région polaire [4]. L'effet fluidifiant de l'éthanol *in vitro* est moindre chez les animaux carencés [4].

Après cessation du régime carencé (Fig. 1), il faut plusieurs mois pour que les structures nerveuses recouvrent une quantité normale en acide cervonique [5]. Cette vitesse est la même, quels que soient la cellule et l'organite [5, 6], y compris les capillaires et microvaisseaux cérébraux [7]. Or, les cellules endothéliales de ces derniers sont en présence de lipoprotéines sériques normalement synthétisées par le foie redevenu normal en moins de trois semaines.

3. EFFETS D'UNE CARENCE EN ACIDE ALPHA-LINOLÉNIQUE

Activités enzymatiques : la Na-K-ATPase est diminuée de 40 % dans les terminaisons nerveuses (elle est augmentée par une carence simultanée en acide

TABLEAU 1. — Acides gras polyinsaturés des cellules et organites

	% Total des acides gras polyinsaturés	% 20 : 4 n-6	% 22 : 6 n-3
Neurones	32	15	8
Terminaisons nerveuses	33	18	12
Oligodendrocytes	20	9	5
Myéline	15	9	5
Astrocytes	29	10	11
Capillaires	35	16	10
Mitochondries	30	18	10
Microsomes	29	11	10
Rétine	45	5	35
Membrane des photorécepteurs	65	4	56
Nerf périphérique	10	7	2
Cellules de Schwann	22	11	5

Les chiffres donnent les pourcentages des acides gras polyinsaturés par rapport à l'ensemble des acides gras.

TABLEAU 2. — Effets d'une carence en acides alpha-linoléniques alimentaires sur le contenu en 22 : 6 n-3 et en 22 : 5 n-6 de diverses structures

	22 : 6 n-3	22 : 5 n-6
Neurones	48	214
Terminaisons nerveuses	27	1 088
Oligodendrocytes	10	240
Myéline	14	1 200
Astrocytes	47	344
Capillaires	26	362
Mitochondries	25	917
Microsomes	28	592
Rétine	36	1 280
Nerf sciatique	28	1 000

(n-3)⁺ : animaux soumis à un régime contenant de l'acide alpha-linolénique (à base d'huile de colza ou de soja).

(n-3)⁻ : animaux soumis à un régime carencé en acide alpha-linolénique (à base d'huile d'arachide ou de tournesol).

Les dénominations (n-3)⁺ et (n-3)⁻ sont aussi utilisées dans les figures 2, 3 et 4.

Les chiffres donnent le pourcentage de la valeur obtenue chez les animaux (n-3)⁻. Le neurone est donc la cellule la plus protégée, et la plus prioritaire, de l'organisme car une diminution du précurseur de 30 fois dans l'alimentation s'y traduit par une réduction de 2 fois du produit dérivé.

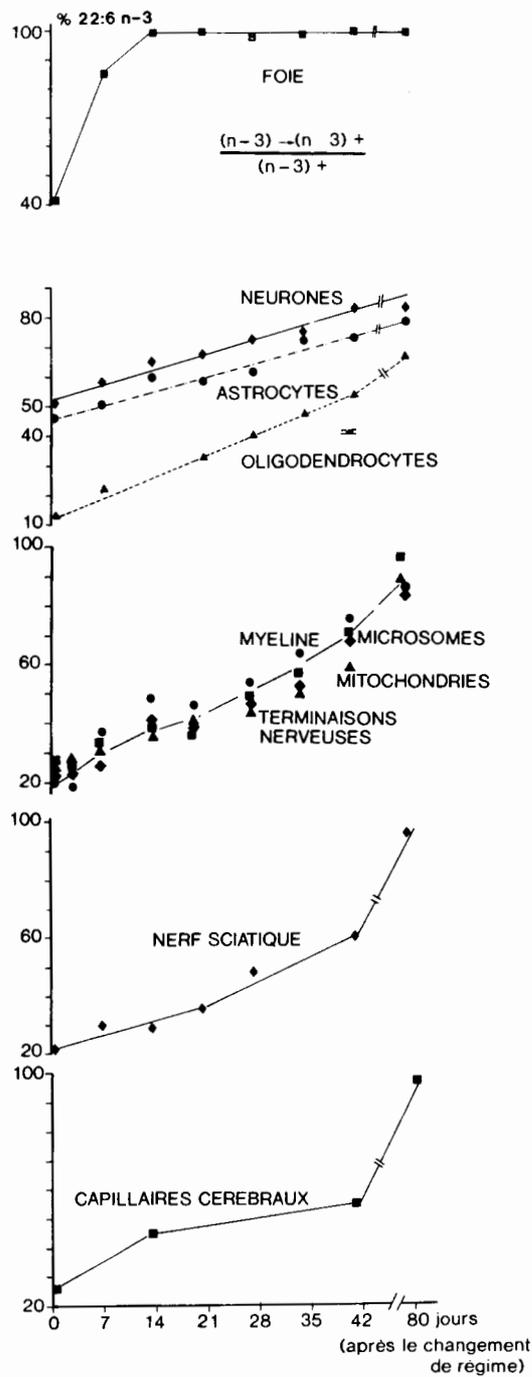


FIG. 1. — Vitesse de récupération après arrêt d'une carence.

Les chiffres (en ordonnée) sont le pourcentage de la valeur obtenue pour l'acide cervonique chez les animaux (n-3)⁻ sacrifiés à des temps croissants après le changement de régime (en abscisse) par rapport à la valeur mesurée chez des animaux exclusivement soumis au régime (n-3)⁺

linoléique et alpha-linolénique). Or, cette enzyme contrôle les transports ioniques provoqués par la transmission nerveuse. L'activité de la 5'-nucléotidase est diminuée de 30 % (la diminution de l'activité provoquée par une carence simultanée en acide alpha-linolénique et acide linoléique n'est corrigée que par l'addition d'acide alpha-linolénique [9]).

Diminution de l'efficacité de la barrière hémato-encéphalique : le saccharose, contrairement au glucose, traverse très difficilement la barrière hématoencéphalique, l'augmentation de son passage signe une altération de cette barrière, ce qui est observé dans certaines régions cérébrales de rats carencés [10].

Perturbations fonctionnelles au niveau de l'électrorétinogramme [8] : chez les rats carencés en acide alpha-linolénique de 4 semaines, l'onde *a* comme l'onde *b* ne sont détectables que pour des intensités de stimulation 10 fois plus fortes (fig. 2). Curieusement, bien que l'anomalie biochimique persiste, ses conséquences électrophysiologiques s'atténuent avec l'âge.

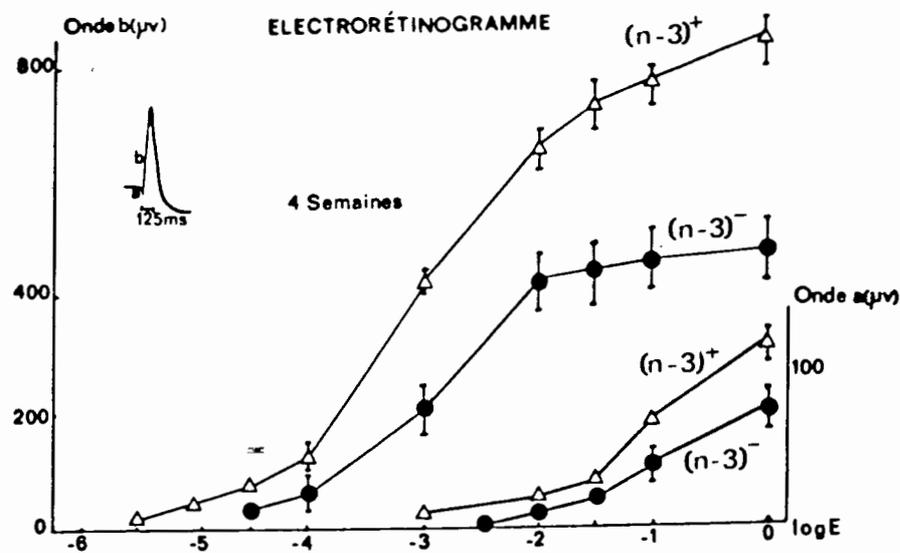


FIG. 2. — Perturbation de l'électrorétinogramme par une carence en acide alpha-linolénique alimentaire.

Animaux âgés de 4 semaines. La définition des ondes *a* et *b* est donnée par le tracé à part. L'ordonnée de gauche présente la réponse, exprimée en micro-volts, de l'onde *b* ; l'ordonnée de droite donne celle de l'onde *a*. L'abscisse exprime, en échelle logarithmique, les éclaircissements auxquels ont été soumis les animaux.

Mesure de tests d'apprentissage [8] (fig. 3) : les rats carencés présentent des possibilités d'apprentissage très perturbées. A la première série de tests, ils font moins rapidement l'association entre un stimulus lumineux et un choc électrique,

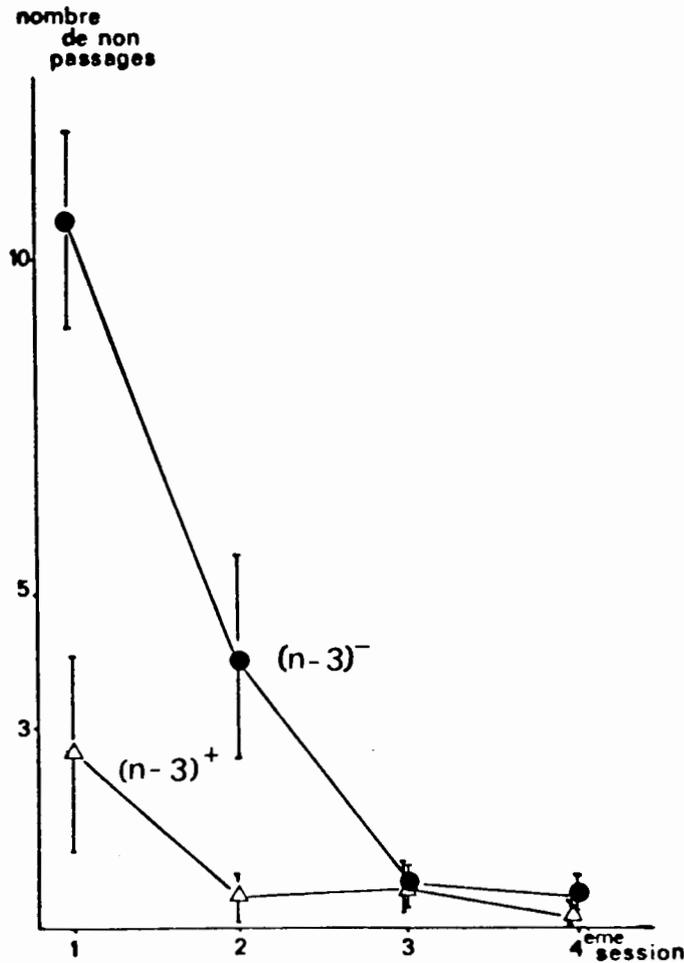


FIG. 3 — Diminution des capacités d'apprentissage due à un régime carencé en acide alpha-linolénique.

Le principe de l'essai consiste à mettre un rat dans une cage divisée en deux compartiments et communicant par un orifice. Une série de tests consiste à éclairer un compartiment puis à en électrifier le plancher 10 secondes après, ceci 30 fois de suite en 15 minutes. Trois paramètres sont mesurés : le refus de passage (l'animal ne s'échappe pas à travers l'orifice dès l'éclairage pour éviter le choc électrique), les passages avec choc (il comprend lentement), les passages sans choc (il a compris et retenu).

puisqu'ils savent éviter en moyenne 3 chocs sur 30, contre 7 pour les témoins. De plus les animaux non carencés totalisent 2 refus de passage sur 30 stimulations alors que les animaux carencés en totalisent 10. En fonction du nombre de séries de tests, les différences tendent à s'estomper pour disparaître à la quatrième séance.

Les troubles de la vision ne perturbent pas les tests d'apprentissage chez les animaux carencés car le test d'activité motrice et d'exploration de l'environnement est pratiquement normal.

Mortalité : Elle est moins rapide chez les animaux non carencés en acide alpha-linolénique face à un neurotoxique, le triéthyl étain [8] : si la DL 50 des animaux soumis aux régimes carencés ou non ne diffère pas ; les animaux soumis au régime carencé meurent plus rapidement (fig. 4).

Toxicité aiguë du triéthyl étain-7 μ l/kg

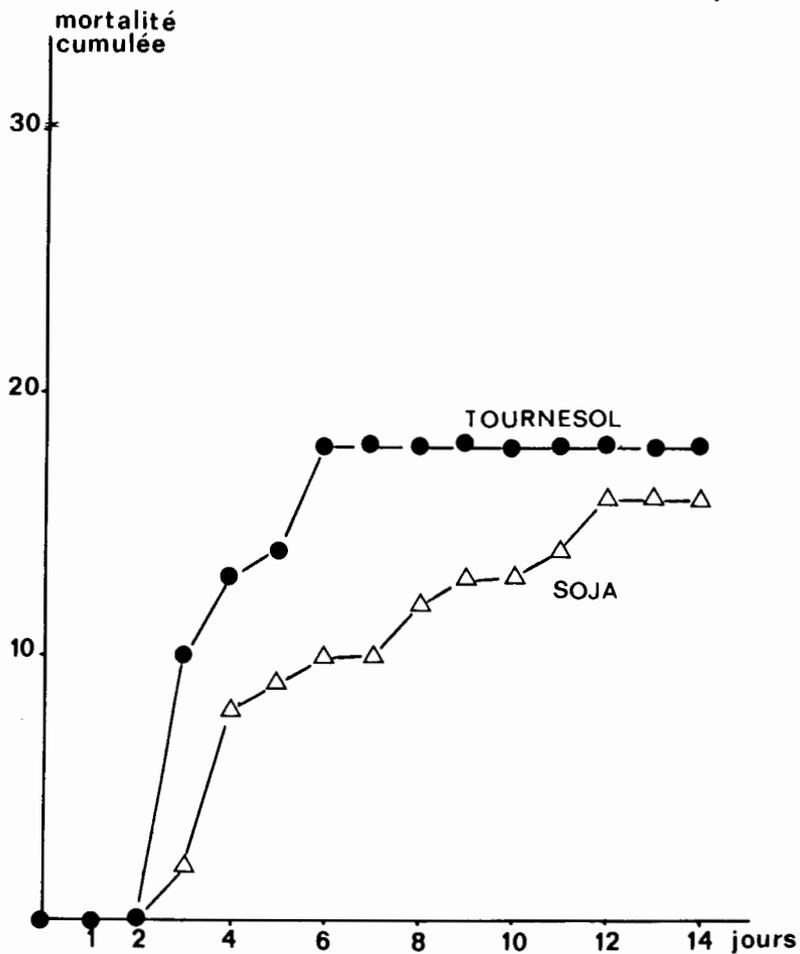


FIG. 4 — Sensibilité à un neurotoxique, le triéthyl étain.

Les animaux de 60 jours ont été injectés par voie intrapéritonéale (0,5 ml/100 g de poids corporel).

4. DÉFINITION DU MINIMUM NÉCESSAIRE EN ACIDES GRAS POLYINSATURÉS [8]

Dans tous les tissus étudiés chez le rat en développement, l'apport croissant de 18 : 3 n-3 conduit à une augmentation de l'acide cervonique et inversement, une diminution de 22 : 5 n-6, jusque 2 g/kg d'alimentation ; au-delà, il y a un palier (fig. 5).

Si la quantité d'acide linoléique varie dans l'alimentation, la quantité d'acide arachidonique est très contrôlée dans le tissu nerveux, elle y est relativement indépendante du contenu alimentaire en 18 : 3 n-3. La concentration de 20 : 4 n-6 est stabilisée dans toutes les structures nerveuses dès 1,5 g de 18 : 2 n-6 par kg d'alimentation, mais il faut 12 g/kg pour le foie.

5. LES ACIDES GRAS POLYINSATURÉS INDISPENSABLES POUR LE CERVEAU : LEUR NATURE ET LEUR RÔLE FONCTIONNEL DÉFINIS EN CULTURE DE CELLULES

Seule l'addition simultanée de 20 : 4 n-6 et de 22 : 6 n-3 dans le milieu chimiquement défini permet de cultiver des cellules cérébrales dissociées dont le profil en acides gras est similaire à celui du tissu vivant du même âge [11]. Elle stimule la prolifération des oligodendrocytes et permet un meilleur fonctionnement des neurones, mesuré par la production et la libération des neuromédiateurs [12]. Les acides gras essentiels pour le cerveau seraient donc les acides de fin de chaîne, synthétisés probablement par le foie à partir des acides linoléique et alpha-linolénique, ils pourraient aussi provenir directement de l'alimentation.

6. INTÉRÊT ALIMENTAIRE (MAIS AUSSI PHARMACOLOGIQUE ET TOXICOLOGIQUE) DES HUILES DE POISSON

Les huiles de poisson fournissant directement l'acide cervonique, pourraient avoir une utilité structurale à côté de leur intérêt pharmacologique. Leur faible apport alimentaire n'entraîne pas d'accumulation dans le système nerveux [13]. En revanche, un excès doit être évité car il se traduit par une diminution de la quantité d'acide arachidonique cérébrale et une augmentation de l'acide cervonique [4]. Ces différences risquent de perturber le fonctionnement des membranes.

7. DISCUSSION

Toutes structures confondues, la composition cérébrale de l'homme est peu différente de celle du rat. L'homme élabore par jour plus de cerveau, pendant une durée plus longue. Le rapport du poids cérébral sur le poids corporel total est

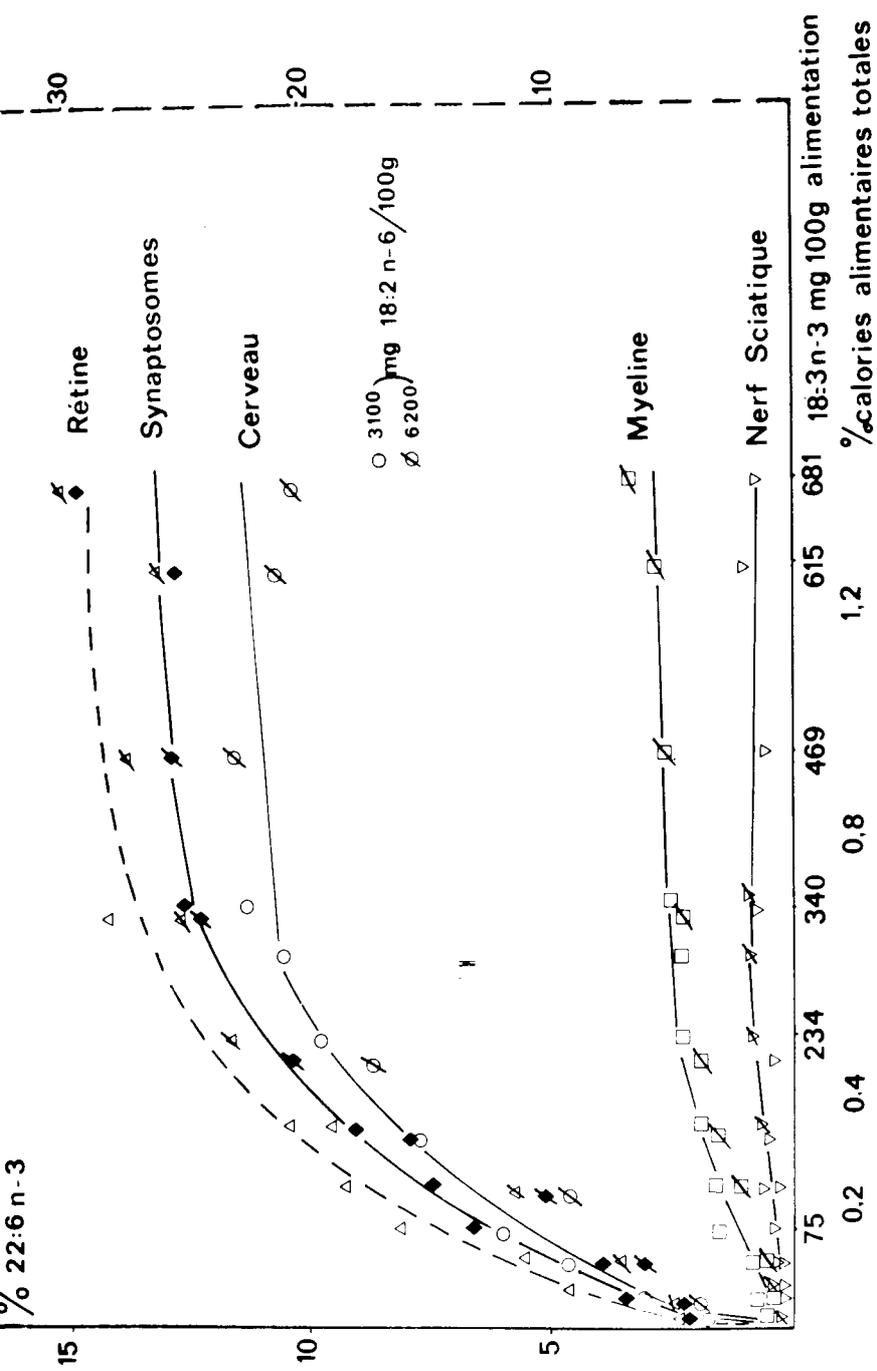


FIG. 5 — Besoin minimal en acide alpha-linolénique.

L'échelle de l'ordonnée de gauche se réfère au cerveau, aux terminaisons nerveuses, à la myéline et au nerf sciatique (en traits continus), celle de droite se réfère à la rétine (en traits discontinus). Les chiffres des ordonnées donnent le pourcentage d'acide cervonique par rapport à la totalité des acides gras.

Le besoin en acides gras polyinsaturés du cerveau est considérable pendant la période néonatale chez l'homme [16], mais il faut aussi assurer leur renouvellement ultérieur. Une pathologie de carence en acide alpha-linolénique a été décrite chez le singe et chez l'homme [16]. Un syndrome psychiatrique des sociétés modernes a été proposé comme étant une déficience en acides de la série n-3 due à une alimentation exclusive de type « cafétéria » [17]. Des carences en acides gras polyinsaturés peuvent apparaître chez les nourrissons, les habitants du tiers-monde, enfants mais aussi adultes, chez les vieillards soumis à des alimentations artificielles, chez les malades et les opérés. Des réunions récentes ont proposé de modifier la composition des laits « maternisés » et des préparations destinées à l'alimentation entérale et parentérale, à celle des personnes âgées. De plus, l'alimentation des animaux est en cours de réexamen (la pathologie vétérinaire de carence et d'excès est maintenant connue).

Finalement, les acides gras polyinsaturés des membranes doivent être puissamment protégés contre les peroxydations. La vitamine E est très probablement un protecteur, mais son mécanisme d'action contre les radicaux libres très largement inconnu [18].

RÉSUMÉ

Les acides gras cérébraux saturés et monoinsaturés sont synthétisés dans le cytosol, le réticulum endoplasmique et les mitochondries ; leurs mécanismes de synthèse et leurs destinées sont différents selon l'organite. Une origine nutritionnelle est possible pour certains d'entre eux.

Un minimum alimentaire en acide linoléique et alpha-linolénique doit être apporté pour assurer une structure et une fonction cérébrales satisfaisantes (2,4 % et 0,4 % des calories, respectivement). Une carence en acide alpha-linolénique altère la composition et la fluidité des membranes, change l'effet fluidifiant de l'alcool, réduit certaines activités enzymatiques (ATP ase, 5' nucléotidase), amoindrit l'efficacité de la barrière hémato-encéphalique, perturbe l'électrorétinogramme, diminue les capacités d'apprentissage et rend les animaux plus fragiles face aux neurotoxiques.

L'intérêt alimentaire des acides gras polyinsaturés à très longues chaînes, qui pourraient être les acides gras essentiels pour le cerveau, s'exerce en matière de nutrition, pharmacologie et toxicologie (perturbation des structures et peroxydations).

MOTS-CLÉS : Acides gras. Système nerveux. Acide alpha-linolénique. Acide linoléique. Acide arachidonique. Acide cervonique.

SUMMARY : *Nature, origin and role of fatty acids in the nervous system : an essential fatty acid, alpha-linolenic acid, control the structure and the function of the brain*

Saturated and monounsaturated fatty acids are synthesized in cytosol, endoplasmic reticulum and mitochondria. Their mechanisms of synthesis and fate are different according to the organelle. For some of them, a nutritional origin is not excluded.

Minimum dietary linoleic and alpha-linolenic acid to ensure normal brain structure and function are respectively 2,4 % and 0,4 % of the calories. Alpha-linolenic acid deficiency alters membrane composition and fluidity, changes the fluidizing effect of ethanol, reduces some enzymatic activities (ATP ase, 5' nucleotidase), diminishes the efficiency of the blood-brain barrier, affects electroretinogram, reduces learning capacities and makes the animals more fragile in the presence of neurotoxins.

Very long polyunsaturated chains, which could be the essential fatty acids for the brain, must be considered at the level of nutrition, pharmacology and toxicology (alteration of structures and peroxydations).

KEY-WORDS (Index Medicus) : Fatty acids. Nervous system. Fatty acids, unsaturated.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] MEAD J.-F. — The non-eicosanoid functions of the essential fatty acids. *J. Lipid Res.*, 1984, 25, 1517-1521.
- [2] BOURRE J. M. — Origine des acides gras cérébraux. Synthèse *in situ* et apports nutritionnels. *Rev. Franç. corps Gras*, 1984, 6, 225-232.
- [3] BOURRE J. M., PASCAL G., DURAND G., MASSON M., DUMONT O., PICIOTTI M. — Alterations in the fatty acid composition of rat brain cells (neurons, astrocytes and oligodendrocytes) and of subcellular fractions (myelin and synaptosomes) induced by a diet devoid of n-3 fatty acids. *J. Neurochem.*, 1984, 43, 342-348.
- [4] BEAUGE F., ZEROUGA M., NIEL E., DURAND G., BOURRE J. M. — Effect of dietary linolenate/linoleate balance on neuronal membrane, 1988 Elsevier Science Publishers B. V. Biomedical and social aspects of alcohol and alcoholism. Kuriyama K. Takada A. and Ishii H., editors, p. 291-294.
- [5] YOUYOU A., DURAND G., PASCAL G., PICIOTTI M., DUMONT O., BOURRE J. M. — Recovery of altered fatty acid composition induced by a diet devoid of n-3 fatty acids in myelin, synaptosomes, mitochondria and microsomes of developing rat brain. *J. Neurochem.*, 1986, 46, 224-228.
- [6] BOURRE J. M., DURAND G., PASCAL G., YOUYOU A. — Brain cell and tissue recovery in rats made deficient in n-3 fatty acids by alteration of dietary fat. *J. Nutr.*, 1989, 119, 15-12.

- [7] HOMAYOUN P., DURAND G., PASCAL G., BOURRE J.M. — Alteration in fatty acid composition of adult rat brain capillaries and choroid plexus induced by a diet deficient in (n-3) fatty acids. Slow recovery by substitution with a non deficient diet. *J. Neurochem.*, 1988, 51, 45-48.
- [8] BOURRE J. M., DUMONT O., PICIOTTI M., PASCAL G., DURAND G. — Contrôle par les acides gras polyinsaturés (acide linoléique en particulier) de la composition des membranes nerveuses, de paramètres enzymatiques, électrophysiologiques, comportementaux et toxicologiques, minimum alimentaire nécessaire en acide linoléique et linoléique. *Bull. Soc. Sci. Hyg. Alim.*, 1988, 73, 43-56.
- [9] BERNSHON J., SPITZ F.J. — Linoleic and linolenic acid dependency of some brain membrane-bound enzymes after lipid deprivation in rats. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 1974, 57, 293-298.
- [10] ZIYLAN Y., BOURRE J. M., BERNARD G., LEFAUCONNIER J. M., DURAND G. — Alteration in blood-brain barrier permeability induced by a diet deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J. Cereb. Blood Flow* (sous presse).
- [11] BOURRE J. M., FAIVRE A., DUMONT O., NOUVELOT A., LOUDES C., PUYMIRAT J., TIXIER-VIDAL A. — Effect of polyunsaturated fatty acids on fetal mouse brain cells in culture in a chemically defined medium. *J. Neurochem.*, 1983, 41, 1234-1242.
- [12] LOUDES C., FAIVRE A., BARRET A., GROUSSELLE D., PUYMIRAT J., TIXIER-VIDAL A. — Release of immunoreactive TRH in serum free culture of mouse hypothalamic cells. *Dev. Brain Res.*, 1983, 9, 231-234.
- [13] CHAUDIERE J., CLÉMENT M., DRISS F., BOURRE J. M. — Unaltered brain membranes after prolonged intake of highly oxidizable long-chain fatty acids of the (n-3) series. *Neurosci. Letters*, 1987, 82, 233-239.
- [14] BOURRE J. M., BONNEIL M., DUMONT O., PICIOTTI M., NALBONE G., LAFONT H. — High dietary fish oil alters the brain polyunsaturated fatty acid composition. *BBA*, 1988, 960, 458-461.
- [15] CLANDININ M. T., CHAPPELL J. E., LÉONG S., HEIM T., SWYER P. R., CHANCE G. W. — Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain : implications for fatty acid requirements. *Early Human Development*, 1980, 4/2, 121-129.
- [16] BJERNE K. S., MOSTAD I. L., THORESEN L. — Alpha-linolenic acid deficiency in patients on long term gastric tube feeding : estimation of linolenic acid and long-chain unsaturated n-3 fatty acid requirement in man. *Scand. Am. J. Clin. Nutr.*, 1987, 45, 66-77.
- [17] RUDIN D. — The dominant diseases of modernized societies as omega-3 essential fatty acid deficiency syndrome : substrate beriberi. *Med. Hypotheses*, 1982, 8, 17-47.
- [18] BOURRE J. M. — Peroxydation, mort cellulaire, vieillissement cérébral. *C. R. Soc. Biol.*, 1988, 182, 5-26.

DISCUSSION

M. Jacques POLONOVSKI : Sous quelle forme sont apportés ces acides gras au cerveau et passent-ils à travers la barrière hématoencéphalique ? Quelle est la durée de vie des acides arachidonique et cervonique dans les membranes cérébrales ?

M. Gabriel BLANCHER : Quel est le rôle des acides gras polyinsaturés dans la structure de la cellule nerveuse ? Ils sont certainement importants dans la constitution des membranes, mais interviennent-ils également dans la constitution d'autres structures cellulaires ?

M. Henri LESTRADET : Ce très bel exposé renforce les pédiatres dans leur conviction à préconiser l'allaitement maternel qui apporte précisément les quantités d'acides gras spécifiques nécessaires, alors même que nous ignorons encore beaucoup de choses sur ces besoins. Les laits adoptés actuels n'apportent pas encore d'acide alpha-linolénique. Sans doute, les nourrissons normaux, ayant une réserve notable (500 g ou plus) de lipides, constituée au cours des derniers mois de la grossesse, ne souffrent-ils pas de cette carence si la mère a eu une alimentation satisfaisante. Par contre les prématurés et les dysmaturés qui n'ont aucune réserve lipidique sont particulièrement menacés.

M. Henri BOUR : 1) Le cerveau est très riche en lipides, il est grand consommateur d'oxygène. Il comporte des acides gras très polyinsaturés, très longs ; en conséquence, il est particulièrement sensible à la lipopéroxydation. Dispose-t-il d'un équipement particulier en antioxydant (alpha-tocophérol) et en enzymes détruisant les radicaux libres ? 2) Les besoins en ces deux acides gras très longs, très polyinsaturés ont été déterminés sur le cerveau en croissance. Or, les neurones sont des cellules post-mitotiques, leur destruction commence vers la vingtième année de la vie, le matériel libéré à partir des membranes des cellules détruites doit pouvoir être recyclé dans les membranes des neurones restant en activité. Les besoins en acide alpha-linolénique doivent être moindres chez l'adulte.

M. Yves RAOUL : 1) Quelles sont la quantité et la forme alimentaire pratique d'enrichissement en acide linoléique des laits maternisés d'une part et des lipides alimentaires pour les enfants, les adultes et les vieillards d'autre part ? 2) Serait-il prudent d'attendre une dégénérescence nerveuse cérébrale trop avancée sans se préoccuper de l'approvisionnement ? 3) Pratiquement quelle huile alimentaire est préférable ?

M. Alain RÉRAT : Je dois souligner, moi aussi, le grand intérêt de cette communication en raison des larges apports qu'elle fournit tant au plan de la physiologie fondamentale qu'au plan nutritionnel. Des conséquences de telles carences sur le fonctionnement cérébral ne pourraient-elles pas être analysées à l'aide de paramètres neurophysiologiques plus élaborés (comme celui de la vitesse de transmission nerveuse, ou d'autres à voir avec des neurophysiologistes) que celui décrit sur le fonctionnement de la rétine, test dont la sensibilité semble s'atténuer avec le temps d'installation des carences.

M. Raymond FERRANDO : Vous avez bien montré les accidents qui surviennent chez des rats recevant un excès d'huile de foies de poissons et, par la même, d'acides gras polyinsaturés. Ceci me permet de souligner l'importance du rapport vitamine E/acides gras polyinsaturés que l'on a tendance à négliger.

M. BOURRE : — à M. Polonovski : Les mécanismes du passage des acides gras essentiels à travers la barrière hémato-encéphalique sont, pour le moment, inconnus. En effet, tous les mécanismes connus pour les autres organes ne sont très probablement pas opérationnels pour le cerveau. La barrière hémato-encéphalique est constituée par les cellules endothéliales des capillaires cérébraux ; de plus, les astrocytes participent aussi très vraisemblablement au système, dans la mesure où un pied astrocytaire s'interpose entre la cellule endothéliale et le neurone ou l'oligodendrocyte. Les cellules endothéliales des capillaires cérébraux présentent entre elles des jonctions étanches interdisant tout passage et toute fuite ; ces cellules n'ont pas de vésicules de pinocytose, montrant ainsi que l'internalisation des lipoprotéines ne se fait pas. Concernant la demi-vie des acides gras polyinsaturés, elle est — globalement — très longue dans le cerveau, mais en fait il doit y avoir des variations importantes entre les diverses structures cérébrales : le renouvellement est probablement beaucoup plus rapide dans les terminaisons nerveuses que dans la myéline. Toujours est-il que, *in vitro* en culture de cellules (issues de cerveau de souris dissocié), le renouvellement des acides gras polyinsaturés est très faible sur une période de 15 jours, alors que l'acide stéarique présente une demi-vie de quelques heures. Ce renouvellement, *in vivo*, est diminué au cours du vieillissement : l'acide arachidonique, par exemple, est trois fois moins capté — et pratiquement pas renouvelé — dans les phospholipides cérébraux.

— à M. Blancher : Les acides gras polyinsaturés sont certes quantitativement et qualitativement très importants au niveau de la cellule nerveuse, et plus particulièrement des terminaisons nerveuses. Mais, si la myéline est riche en acides gras saturés et monoinsaturés — principalement trouvés au niveau des sphingolipides, cette membrane contenant 75 % de lipides — la quantité de phospholipides apporte des teneurs importantes en acides gras polyinsaturés.

— à M. Lestradet : Je partage l'inquiétude concernant l'absence très fréquente d'acide alpha-linolénique dans les laits artificiels, ce qui a pu être très ennuyeux pour les prématurés. Le lait humain contient de l'acide linoléique, de l'acide alpha-linolénique, mais aussi de l'acide arachidonique et de l'acide cervonique. Il s'agit maintenant d'envisager la manière d'ajouter ces deux derniers aux laits adoptés.

— à M. Bour : Au cours du vieillissement, les acides gras polyinsaturés sont donc moins bien renouvelés. Ils sont plus facilement peroxydés, comme en témoigne la présence de MDA, de diènes conjugués et d'aldéhydes ; les systèmes de protection sont moins efficaces (superoxydes-dismutases, glutathion réductase et peroxydase). Or le cerveau, organe extrêmement riche en acides gras polyinsaturés, consomme aussi beaucoup d'oxygène. Ces deux éléments devraient être à l'origine d'oxydations qui doivent être réduites au minimum, dans la mesure où le renouvellement cellulaire est nul pour les neurones. Les mécanismes de protection contre les radicaux libres et les peroxydations doivent être très puissants dans le cerveau ; ils sont encore largement inconnus. Le piègeur de

radicaux libres dans la membrane est la vitamine E sous forme d'alpha-tocophérol seulement ; les mécanismes de sa régénération par réduction après son oxydation sont mal connus. Concernant les besoins en acide linoléique et alpha-linolénique, nos résultats concernent l'animal (le rat) en cours de développement. Les valeurs sont très probablement inférieures chez l'adulte ; des résultats préliminaires montrent qu'elles sont, pour l'acide alpha-linolénique, de 0,2 % environ des calories.

— à M. Raoul : Apporter de l'acide cervonique en utilisant de l'huile de poisson n'est peut être pas judicieux. En effet, l'huile de poisson apporte de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) connu pour son effet pharmacologique (diminution de l'agrégation plaquettaire et réduction des triglycérides sanguins). Un éventuel effet anti-lipogénétique chez le nourrisson n'est peut-être pas souhaitable. Les acides gras polyinsaturés doivent être apportés pendant la période d'élaboration du tissu nerveux, mais aussi durant toute la vie car il faut assurer le renouvellement des membranes. Il faut se préoccuper de l'approvisionnement avant que la pathologie où la dégénérescence n'apparaissent. En effet un neurone mort n'est pas remplacé. Les huiles alimentaires lui apportant simultanément les acides linoléique et alpha-linolénique sont celles de colza et de soja (avec celles de noix et de germes de blé, de production plus limitée).

— à M. Rérat : D'autres tests neurophysiologiques pourraient être envisagés, comme la vitesse de conduction nerveuse. Nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives entre les animaux témoins et carencés, dans la mesure où les variations inter-individuelles dans chacun des groupes étaient très grandes.

— à M. Ferrando : En accord avec votre commentaire, il faut souligner que les huiles de poisson doivent être considérées sous le triple aspect de la nutrition, de la pharmacologie et de la toxicologie. Ce dernier aspect est d'ailleurs bien connu en pathologie vétérinaire.