



Effets des nutriments sur les structures et les fonctions du cerveau : le point sur la diététique du cerveau

J.-M. Bourre

Unité de recherches en Neuro-Pharmaco-Nutrition, INSERM U26, Hôpital Fernand Widal, Paris.

Reçu le : 30/10/2003 ; Reçu en révision le : 19/02/2004 ; Accepté le : 02/04/2004.

RÉSUMÉ

Le cerveau est un organe élaboré et fonctionnant à partir de substances, obligatoirement puisées, pour nombre d'entre elles, dans l'alimentation. La régulation de la glycémie est la conséquence de l'absorption d'aliments aux index glycémiques faibles, assurant une insulïnémie basse. Cette régulation induit, sur la durée, la qualité des performances intellectuelles ; ne serait-ce que parce qu'au repos, le cerveau adulte utilise 50 p. 100 des glucides alimentaires dont 80 p. 100 à des fins énergétiques. La nature de la composition en acides aminés des protéines alimentaires participe au bon fonctionnement cérébral ; le tryptophane joue un rôle particulier. Nombre d'acides aminés indispensables présents dans les protéines alimentaires sont utilisés pour élaborer des neuromédiateurs. Les acides gras oméga-3 ont constitué la première démonstration expérimentale cohérente de l'effet d'une substance alimentaire (un nutriment à destinée structurale) sur la constitution et la fonction du cerveau. Il a d'abord été découvert que la différenciation et la fonctionnalité de cultures cellulaires de cerveau dissocié nécessitent leur présence. Il a ensuite été démontré que la carence en acides alpha-linoléique (ALA) altérait le cours du développement cérébral, perturbait la composition et la physico-chimie des membranes des cellules du cerveau, neurones, oligodendrocytes et astrocytes. Cette carence se traduit par des modifications physico-chimiques, induisant des perturbations biochimiques et physiologiques ; elle génère des perturbations neuro-sensorielles et comportementales. En conséquence, la nature des acides gras poly-insaturés (en particulier oméga-3) trouvés dans les laits adaptés pour nourrissons (prématurés comme nés à terme) conditionne les capacités visuelles, neurologiques et intellectuelles. Par ailleurs, les acides gras oméga-3 alimentaires sont évidemment impliqués dans la prévention de plusieurs facteurs des maladies cardio-vasculaires (y compris de la vascularisation cérébrale) et de certaines affections neuro-psychiatriques, dont la dépression, mais aussi la démence, notamment celle de la maladie d'Alzheimer. Leur déficit peut empêcher le bon renouvellement des membranes, et donc accélérer le vieillissement cérébral. Le fer est nécessaire à l'apport d'oxygène, mais aussi à la production d'énergie dans le parenchyme cérébral ainsi qu'à la synthèse des neuromédiateurs. L'iode de l'hormone thyroïdienne assure le métabolisme énergétique des cellules cérébrales ; sa carence, notamment pendant la grossesse, induit de graves dysfonctionnements cérébraux, aboutissant au crétinisme. Le manganèse, le cuivre et le zinc participent aux mécanismes enzymatiques de protection contre les radicaux libres, dérivés toxiques de l'oxygène. L'utilisation du glucose par le tissu nerveux implique la présence de vitamine B1. La vitamine B9 préserve la mémoire au cours du vieillissement, avec la vitamine B12. Elle retarde les signes de la démence, à condition d'être administrés dans une « fenêtre » clinique précise, dès l'apparition des premiers symptômes. Les vitamines B6 et B12 interviennent directement, entre autres, dans les synthèses de neuromédiateurs. Les terminaisons nerveuses sont les sites de plus grandes concentrations de vitamine C. Parmi les divers composants de la vitamine E, seul l'alpha-tocophérol est impliqué dans les membranes nerveuses. L'objectif de cette revue est de faire la synthèse globale des connaissances sur les implications des nutriments, trouvés dans les aliments, sur les structures et certaines fonctions du cerveau.

Mots-clés : Cerveau • Aliment • Nutriment • Glucides • Lipides • Protéines • Vitamines • Minéraux • Oméga 3 • Développement

SUMMARY

The role of nutritional factors on the structure and function of the brain: an update on dietary requirements.

J.-M. Bourre, *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 8-9, 767-792.

The brain is an organ elaborated and functioning from substances present in the diet. Dietary regulation of blood glucose level (via ingestion of food with a low glycemic index ensuring a low insulin level) improves the quality and duration of intellectual performance, if only because at rest the adult brain consumes 50 p. 100 of dietary carbohydrates, 80 p. 100 of them for energy purposes. The nature of the amino acid composition of dietary proteins contributes to good cerebral function; tryptophan plays a special role. Many indispensable amino acids present in dietary proteins help to elaborate neurotransmitters and neuromodulators. Omega-3 fatty acids provided the first coherent experimental demonstration of the effect of dietary nutrients on the structure and function of the brain. First it was shown that the differentiation and functioning of cultured brain cells requires omega-3 fatty acids. It was then demonstrated that alpha-linolenic acid (ALA) deficiency alters the course of brain development, perturbs the composition and physicochemical properties of brain cell membranes, neurones, oligodendrocytes, and astrocytes (ALA). This leads to physicochemical modifications, induces biochemical and physiological perturbations,

Tirés à part : J.-M. BOURRE, Unité de recherches en Neuro-Pharmaco-Nutrition, INSERM U 26, Hôpital Fernand Widal, 200, rue du Faubourg Saint-Denis, 75475 Paris cedex 10. E-mail : jean-marie.bourre@fwidal.inserm.fr

and results in neurosensory and behavioral upset. Consequently, the nature of polyunsaturated fatty acids (in particular omega-3) present in formula milks for infants (premature and term) conditions the visual and cerebral abilities, including intellectual abilities. Moreover, dietary omega-3 fatty acids are certainly involved in the prevention of some aspects of cardiovascular disease (including at the level of cerebral vascularization), and in some neuropsychiatric disorders, particularly depression, as well as in dementia, notably Alzheimer's disease. Their deficiency can prevent the satisfactory renewal of membranes and thus accelerate cerebral aging. Iron is necessary to ensure oxygenation, to produce energy in the cerebral parenchyma, and for the synthesis of neurotransmitters. The iodine provided by the thyroid hormone ensures the energy metabolism of the cerebral cells. The absence of iodine during pregnancy induces severe cerebral dysfunction, leading to cretinism. Manganese, copper, and zinc participate in enzymatic mechanisms that protect against free radicals, toxic derivatives of oxygen. The use of glucose by nervous tissue implies the presence of vitamin B1. Vitamin B9 preserves memory during aging, and with vitamin B12 delays the onset of signs of dementia, provided it is administered in a precise clinical window, at the onset of the first symptoms. Vitamins B6 and B12, among others, are directly involved in the synthesis of neurotransmitters. Nerve endings contain the highest concentrations of vitamin C in the human body. Among various vitamin E components, only alpha-tocopherol is involved in nervous membranes. The objective of this update is to give an overview of the effects of dietary nutrients on the structure and certain functions of the brain.

Keywords: Brain • Food • Nutrient • Carbohydrae • Lipids • Proteins • Vitamins • Minerals • Omega 3 • Development

INTRODUCTION

La physiologie du cerveau implique obligatoirement au moins une quarantaine de substances d'origine alimentaire, dénommées nutriments : 13 vitamines, 15 minéraux au moins (les macro-éléments comme le carbone, l'oxygène, l'hydrogène, le calcium et le magnésium ; les oligo-éléments tels le fer, le magnésium, le sélénium, l'iode ; mais aussi le cuivre, le zinc, le manganèse, etc.), 8 acides aminés et 4 acides gras indispensables (des graisses, certaines furent dénommées vitamine F). Le cerveau a donc besoin des aliments pour se construire et se maintenir, pour fonctionner harmonieusement et éviter de vieillir prématurément. Certes le cerveau est prioritaire dans son approvisionnement à partir des aliments ; à défaut, il est même capable de puiser dans d'autres organes, en les affaiblissant. Évidemment, il est formidablement protégé par la barrière hémato-encéphalique. Mais il n'en reste pas moins qu'il a besoin des aliments.

La physiologie de base et les mécanismes biochimiques fondamentaux sont globalement identiques dans les cellules du corps humain : pour toutes, les substances nutritives nécessaires, dénommées nutriments, sont trouvées dans les aliments. Mais les spécialisations fonctionnelles des différentes cellules leur font exprimer des potentiels particuliers, ce qui implique des besoins spécifiques en certains nutriments ; les neurones et les autres cellules du cerveau n'échappent pas à la règle. En conséquence, certaines carences alimentaires peuvent altérer la mise en place ou le maintien de structures, et donc le fonctionnement cérébral.

La « Revue Neurologique » n'a publié qu'une quarantaine d'articles impliquant la nutrition, l'alimentation ou les aliments ; examinant fréquemment les effets négatifs de toxiques, rarement le rôle positif des aliments et de leurs nutriments : effet favorable du vin (Orgogozo *et al.*, 1997), relations entre maladie d'Alzheimer et nutrition avec une implication particulière des vitamines B6, B9 et B12, de l'homocystéine, des anti-oxydants (vitamine E) et des composés phénoliques (Guyonnet *et al.*, 1999), effet de la supplémentation en acide folique chez la femme enceinte (Weber et Dib, 2003), traitement nutritionnel de l'adréno-leucodystrophie (Ménage *et al.*, 1993) ou de la maladie de

Refsum (Marcaud *et al.*, 2002). L'objectif de cette revue est de faire le point sur les connaissances traitant de l'effet des nutriments sur le développement et le maintien du cerveau, et leurs implications sur un certain nombre de fonctions, y compris supérieures et neuro-sensorielles.

Les effets de nutriments sur la composition chimique et les mécanismes biochimiques du cerveau ont été évalués en expérimentation animale. Les résultats ont été confirmés plus généralement en clinique. Les aspects cognitifs et comportementaux sont privilégiés.

L'ÉNERGIE POUR LE CERVEAU : LE GLUCOSE

Le glucose

Le cerveau exige de l'énergie, en permanence et sans à coups, jour et nuit, c'est-à-dire du carburant (approximativement cent milligrammes par minute de glucose, qui est un sucre particulier) et du comburant (l'oxygène). Au repos, le cerveau adulte, à lui seul, utilise presque 20 p. 100 de l'énergie alimentaire consommée et 20 p. 100 de l'oxygène respiré. Or, chez un adulte, le cerveau ne représente qu'environ 2 p. 100 du poids du corps. Il consomme donc 10 fois plus d'énergie que les autres organes. Chez les enfants, ce chiffre est encore plus élevé ; il atteint même 60 p. 100 chez les nourrissons. Chez l'enfant, le cerveau consomme 2 fois plus de glucose par unité de poids que chez l'adulte (Chugani, 1998 ; Muzik *et al.*, 1999), expliquant la conséquence fâcheuse de l'hypoglycémie (due à un petit-déjeuner de mauvaise qualité nutritionnelle) sur les performances scolaires. Pendant le sommeil, la consommation de glucose par le cerveau est évidemment continue ; mais, pendant un cauchemar, par exemple, la consommation est augmentée de 16 p. 100 dans l'ensemble de l'organe, et de 30 p. 100 dans le cortex frontal (Heiss *et al.*, 1985).

Globalement, en l'absence d'autres glucides, le rôle exclusif de 40 p. 100 du pain mangé au petit-déjeuner est de faire fonctionner le seul cerveau pendant la matinée. En effet, selon les recommandations récentes des nutritionnistes, au moins 50 p. 100 de la ration calorique doit être sous forme de glucides, car le glucose constitue normalement

la seule source d'énergie pour le cerveau, qui dans certains cas peut toutefois utiliser les corps cétoniques fabriqués à partir des lipides par le foie. Le glucose produit 18 fois plus d'énergie en présence d'oxygène, qu'en son absence. L'hypoglycémie n'est évitée qu'avec des « sucres lents », qui induisent des index glycémique et insulinémique bas, et dont la distribution dans l'organisme est lente, mais régulière et efficace, notamment pour le cerveau.

Étant donné que le cerveau ne fonctionne qu'au glucose, et qu'il n'en a aucun stock (sauf une très faible quantité de glycogène), la satisfaction de ses besoins dépend de son approvisionnement, donc de l'alimentation, puisque les réserves de glycogènes sont faibles dans le corps humain. Toutes les régions ne sont pas également sensibles à la restriction en glucose : celles qui sont phylogénétiquement les plus anciennes, anatomiquement les plus profondes, sont les plus résistantes. En revanche, le cortex frontal est le plus susceptible à l'hypoglycémie. Il est donc logique que les performances cognitives de volontaires soient en relation avec le niveau de glucose dans le sang (Donohoe et Benton, 1999). Après une hypoglycémie, la récupération des performances cognitives ne suit pas immédiatement la restauration de la glycémie et la résolution des symptômes (Evans *et al.*, 2000). Chez le rat, l'activité cognitive fait diminuer la quantité de glucose présent dans le milieu extra-cellulaire de l'hippocampe ; l'administration de glucose reverse cette diminution et améliore les performances (McNay *et al.*, 2000).

Indépendamment du simple approvisionnement énergétique, le glucose serait actif au niveau de la mémorisation en agissant au niveau du système cholinergique (Messier *et al.*, 1998).

Ainsi, la réussite intellectuelle de la matinée est déterminée par la qualité du premier repas du matin (Benton *et al.*, 2003). Exemple démonstratif, dans les infirmeries des écoles d'apprentissage, les quatre-cinquièmes des admissions consécutives à des blessures se situent entre onze heures et midi. Un suivi médical et des prises de sang ont montré que les élèves étaient en hypoglycémie lors de l'accident. Inversement, l'ingestion de glucides « lents » améliore la mémorisation des enseignements. L'efficacité des performances cognitives implique des besoins, qui doivent de plus tenir compte des dépenses énergétiques (Vermorel *et al.*, 2003).

En fait, la consommation d'un petit-déjeuner améliore la cognition à travers plusieurs mécanismes, parmi lesquels l'augmentation du glucose sanguin (Benton et Parker, 1998). Récemment il a clairement été démontré que les personnes dont la glycémie est mal régulée ont des performances intellectuelles amoindries, en particulier les personnes âgées (diminution — au moins — de 8 à 10 p. 100, en moyenne). En bref, la réponse à des tâches difficiles ou complexes est d'autant meilleure que la glycémie est plus favorable. L'absorption en cours de journée des glucides améliore leurs performances mentales, alors que des édulcorants de type aspartame ou saccharine sont sans effet, preuve de l'efficacité du glucose lui-même (Messier *et al.*, 1999). Le glucose (et non pas la saccharine) améliore la reconnaissance des visages (Metzger, 2000). Il n'est pas

exclu que nombre de substances dont l'objectif est d'augmenter les performances cognitives agissent au niveau du glucose, en améliorant sa disponibilité ou sa captation par le cerveau (Wenk, 1989). Actuellement, on ne sait pas encore ni comment, ni pourquoi. En fait, les tâches les plus prenantes, sollicitant la plus grande attention, sur le temps le plus long, sont les plus sensibles à la bonne régulation de la glycémie. Ainsi, il a été trouvé que le glucose influence les performances de conduite automobile sur un simulateur, mais seulement au-delà du 70^e kilomètre (Benton, 2001).

Les diabétiques

Ils subissent par définition une mauvaise régulation de la glycémie. Ils présentent des tests de mémoire perturbés : leurs résultats d'épreuves de calcul arithmétique sont au mieux légèrement affectés, leur efficacité psychomotrice un peu diminuée. Le diabète de type II augmente globalement le risque de dysfonctionnement cognitif (Strachan *et al.*, 1997 ; Greenwood *et al.*, 2003).

D'une manière générale, plus mauvaise est la gluco-régulation, moins bons sont les tests cognitifs, dont la mémorisation (Kaplan *et al.*, 2000). Chez les non-diabétiques, les meilleurs résultats cognitifs sont obtenus chez ceux qui ont la meilleure gluco-régulation (Vanhanen *et al.*, 1998 ; Messier *et al.*, 1999). Les performances cognitives sont associées à la régulation du glucose chez la personne âgée (Kaplan *et al.*, 2000), ceci peut être objectivé jusqu'à l'EEG (Knott *et al.*, 2001). Chez des volontaires de 55 ans environ, l'augmentation de l'insuline sérique est en relation avec une diminution des fonctions cognitives et du risque de démence chez les femmes, ce qui impliquerait un risque de toxicité directe de l'insuline excédentaire au niveau du cerveau, plutôt qu'une augmentation du risque cardiovasculaire (Stolk *et al.*, 1997). En tout état de cause, une altération de la tolérance au glucose persistante chez les personnes âgées est associée à des altérations modérées des performances cognitives ; l'hyper-insulinémie peut participer à cette association (Vanhanen *et al.*, 1998).

Le diabète de la grossesse (ou celui qui la précède) perturbe le niveau d'attention et les fonctions motrices des enfants, mais pas leurs performances cognitives, en proportion du degré du contrôle de la glycémie de la mère (Ornoy *et al.*, 2001).

Les interactions des glucides avec les autres constituants du repas sont encore largement inconnues. Ainsi, avec un métabolisme du glucose constant, chez des étudiants, volontaires, les performances cognitives après un repas sont meilleures après la consommation de graisses. L'ingestion de glucides induit une meilleure mémorisation à court terme et une plus grande précision des tâches, alors que les protéines assurent une meilleure attention (Fisher *et al.*, 2001). D'une manière générale, chaque macro-nutriment exerce une action spécifique sur la cognition : les protéines, les glucides et les lipides améliorent les performances de mémorisation chez l'adulte normal, indépendamment de l'élévation de la glycémie

(Kaplan *et al.*, 2001). Mais chez le diabétique humain, des niveaux élevés de triglycérides sanguins contribuent à abaisser la capacité de réaliser des tâches basées sur la mémorisation à court terme (Perlmutter *et al.*, 1988).

Au moins chez l'animal expérimental rendu diabétique, les extraits de ginkgo compensent le déficit d'apprentissage, de mémorisation et de cognition. Ils restaurent pratiquement au niveau normal le métabolisme énergétique cérébral (Hoyer *et al.*, 1999), en particulier en assurant un meilleur métabolisme énergétique au niveau des mitochondries (De Feudis et Drieu, 2000).

Il faut que le sucre arrive lentement mais régulièrement dans le sang pour approvisionner avec une extrême régularité le cerveau. Cette qualité est notamment la conséquence d'un temps de vidange gastrique, mais aussi d'une digestion et d'un transit intestinal aussi lents. Elle résulte aussi de la nature et de la composition du repas dans lequel sont intégrés les glucides. Le tout génère un index glycémique bas (et une faible sécrétion d'insuline), qui est actuellement la mesure la plus fiable, compte tenu des connaissances scientifiques et médicales. L'index insulémique est certes plus pertinent (Slama, 2001, Rizkalla *et al.*, 2002), mais son dosage est plus délicat et plus onéreux. Un index glycémique a été défini pour classer les aliments selon l'importance et la durée de l'élévation de la glycémie qu'ils produisent lorsqu'ils sont ingérés, par rapport à ce qui est obtenu avec un apport équivalent de glucose. Il est très exactement mesuré par un chiffre qui est déterminé par une fraction. Au numérateur de celle-ci figure l'aire calculée sous la courbe glycémique pendant trois heures (pour certains auteurs, la durée peut être différente) après ingestion de cinquante grammes de glucides contenus dans l'aliment testé, au dénominateur est comptée l'aire glycémique mesurée pendant trois heures après l'ingestion d'une solution standard de cinquante grammes de glucose. Il est d'autant meilleur qu'il est plus faible.

La nature du sucre — simple ou complexe — ne permet pas d'inférer l'index glycémique (*Tableau I*). Ainsi, le glucose donne par définition (en France) un index de 100, alors que le fructose présent dans les fruits présente un index bas de 23. Les disaccharides (constitués de deux sucres simples) ont des index moyens, allant de 73 pour le miel, à 65 pour le saccharose (celui du sucre en morceaux ou des boissons sucrées), pour descendre à 45 avec le lactose du lait.

La présence de graisses (consommées en même temps que les glucides) diminue l'index glycémique. Alors qu'il est de 65 pour le saccharose, il passe à 49 dans le chocolat (constitué de graisses et de sucres). La combinaison de graisses et de protéines diminue encore l'index : il est de 45 pour les pâtes, passe à 39 avec les raviolis (du fait de la présence de protéines) pour se retrouver à 32 pour les pâtes aux œufs (protéines + graisses). Dans le même esprit, l'index glycémique du lait écrémé (32) est inférieur à celui du lactose (46) du fait de la présence des protéines ; celui du lait entier est encore plus faible (27) grâce à la présence simultanée des protéines et des graisses.

Tableau I. – Quelques index glycémiques.
Some examples of glycemic index.

Sucres simples	Glucose	100
	Fructose	23
	Banane, pruneaux	53
	Orange, raisin	46
	Pomme, poire	36
	Cerise	22
Disaccharides	Miel	73
	Saccharose	65
	Lactose	46
Lait	Entier	27
	Demi écrémé	32
Pains	Pain complet	77
	Pain blanc	70
	Baguette tradition française	55
	Pain noir de seigle	50
	Pain aux céréales	45
	Pain au son d'avoine	44
Viennoiseries	Croissant	67
Féculets	Haricots sec	27
	Lentilles	27
	Haricots blancs	38
	Petits pois	48
	Pomme de terre	56
	• Purée	98
	• Frites	75
Pâtes		45
	+ Protéines : raviolis	39
	+ Protéines et graisses : aux œufs	32

D'après Bellisle *et al.*, 2001 et Bourre, 2003a.

Pour ce qui est du pain, l'index glycémique est très variable selon le pain choisi : il modère quand il s'agit de la baguette de tradition française, faible avec le pain au son (car les fibres diminuent l'index). Mais, en pratique alimentaire, le pain n'est pratiquement jamais consommé tout seul : il est présent, en temps que céréale, à tous les repas, mais il doit être accompagné par d'autres aliments. Un peu de beurre, de fromage, une tranche de jambon ou quelques rondelles d'œuf ralentissent très probablement de manière importante son index glycémique.

En pratique, il peut exister une coopération entre les nutriments présents dans un même aliment : certains sucres simples comme ceux contenus dans le pruneau ont des comportements de sucres lents, du fait de la présence de

fructose, mais aussi de sorbitol, amplifiée par l'action des polyphénols et des fibres (Stacewicz-Sapuntzakis *et al.*, 2001). D'autres facteurs interviennent : la granulométrie (pomme de terre ou purée), la cuisson, le nyctémère, etc.

En tout état de cause, la satiété est inversement proportionnelle à l'index glycémique d'un aliment, c'est-à-dire que plus un sucre est « lent », mieux il coupe la faim. Incidemment, chez l'adolescent obèse, la prise libre d'aliments après un repas à index glycémique fort est de 81 p. 100 supérieure à ce qu'elle est après un repas similaire, mais d'index glycémique faible (Ludwig *et al.*, 1999).

PROTÉINES ET ACIDES AMINÉS ALIMENTAIRES

Le cerveau exige un apport continu d'acides aminés, en particulier pour la synthèse de certains neuromédiateurs et de protéines. Il est clair que la qualité des protéines alimentaires influe sur la nature des protéines cérébrales. Ainsi, le profil en acides aminés du milieu extra-cellulaire cérébral est fonction du contenu et de la nature des protéines alimentaires (Choi *et al.*, 2000). De plus, l'origine de l'intelligence humaine trouverait sa source dans l'accroissement des systèmes dopaminergiques (Previc, 1999). Or, les macro-nutriments participent à la formation des neurotransmetteurs, en particulier durant le développement (Hernandez-Rodriguez et Manjarrez-Gutierrez, 2001).

De multiples études épidémiologiques montrent que la malnutrition (à l'extrême : le kwashiorkor) qui implique un déficit protéique, altère gravement l'élaboration et le fonctionnement cérébral (Udani, 1992). Les adolescents ne sont pas épargnés (Agarwal *et al.*, 1995). Deux structures cérébrales semblent particulièrement fragiles, l'hippocampe et l'hypothalamus (Kehoe *et al.*, 2001). Il convient de noter que les potentiels électriques évoqués, auditifs et visuels sont touchés (Durmaz *et al.*, 1999).

La qualité nutritionnelle des protéines est extrêmement importante : la présence des acides aminés indispensables, (en quantités et en proportions) détermine leurs valeurs biologiques. Globalement, les protéines d'origine animale sont meilleures que celles d'origine végétale. Ainsi, la surconsommation de tofu, c'est-à-dire de protéines végétales de soja, a été impliquée dans une plus rapide altération des tests cognitifs au cours du vieillissement (White *et al.*, 2000).

La régulation des synthèses par le niveau de glucides alimentaires ne fait pas de doute (Wurtman *et al.*, 2003). En pratique, comme il n'y a pas de stock de protéines dans le corps humain, il faut en manger à tous les repas, y compris au petit-déjeuner, évidemment. Le lait et les produits laitiers sont alors particulièrement précieux.

Un acide aminé, le tryptophane, occupe une place particulière (Halford et Blundell, 2000). En effet, il est le précurseur de la sérotonine (5-hydroxytryptamine), qui, outre la modulation de l'appétit et de la satiété, est impliquée dans de multiples fonctions, comme la mise en place du sommeil, la sensibilité à la douleur, la régulation de la pression

sanguine, le contrôle de l'humeur (Wurtman, 1985). La sérotonine ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique. En revanche, le tryptophane peut passer du sang vers le cerveau, à l'aide de transporteurs spécifiques. L'enzyme limitante pour la synthèse de la sérotonine (le 5-HT), la tryptophane hydroxylase, n'est pas saturée dans les conditions physiologiques normales ; par conséquent, toute augmentation ou réduction de la concentration en tryptophane dans le cerveau induit un accroissement ou une réduction de la synthèse de sérotonine (Hamon *et al.*, 1981). Le tryptophane alimentaire a donc une influence sur l'humeur (Wallin et Rissanen, 1994). Un mécanisme d'action commun impliquerait la sérotonine dans la prise alimentaire et dans la dépression (Jimeirson *et al.*, 1992). Un déficit important peut même aggraver les perturbations cognitives chez les schizophrènes, mais sans provoquer d'effets sur l'humeur et les mouvements anormaux (Golightly *et al.*, 2001). Le transport du tryptophane est diminué au cours du vieillissement (Tang et Melethil, 1995). La tyrosine améliorerait l'appétit et la cognition dans l'anorexie (Avraham *et al.*, 2001).

La nature des aliments contrôle la concentration sanguine en tryptophane et la prise alimentaire (Wolfe *et al.*, 1997). L'effet satiétogène de diverses protéines (bœuf, poulet, poisson) est dans une certaine mesure en relation avec leur contenu en tryptophane (Uhe *et al.*, 1992). L'effet satiétogène des nutriments n'est pas identique, les protéines étant plus efficaces que les lipides ou les glucides. Les modifications des concentrations en sérotonine impliquée dans les mécanismes de satiété modulent les comportements alimentaires (Blundell, 1986 ; Halford et Blundell, 2000).

Certains acides aminés connaissent des cheminements particuliers. Ainsi, la glutamine est exportée par les astrocytes vers les neurones pour subvenir à leur besoin en glutamate (Broer et Brookes, 2001). La carnitine serait transportée à travers la BHE à l'aide d'un transporteur (Kido *et al.*, 2001), qui pourrait être spécifique dans les capillaires cérébraux (Mroczkowska *et al.*, 1997). Il en est de même de la taurine, en culture (Tayarani *et al.*, 1989) ou *in vivo* (Benrabh *et al.*, 1995). Le glutathion passe également la BHE (Kannan *et al.*, 1992).

LES ACIDES GRAS OMÉGA-3 PARMIS LES LIPIDES ALIMENTAIRES

Développement cérébral et acides gras oméga-3 : preuves expérimentales

Le cerveau constitue l'organe le plus gras du corps humain, juste après les masses adipeuses. Mais les lipides cérébraux ne servent pas à stocker ou à produire de l'énergie : ils participent presque exclusivement à l'architecture des membranes cellulaires, toutes les cellules et organites cérébraux en sont très riches. Dans le système nerveux, en moyenne, un acide gras sur trois est poly-insaturé, donc d'origine obligatoirement alimentaire.

La carence simultanée en acide linoléique et alpha-linolénique (ALA) est incompatible avec la vie. Elle perturbe gravement la composition en acides gras de tous les organes, y compris le cerveau (Galli *et al.*, 1971). Les acides gras oméga-3 sont particulièrement concernés car d'une part le cerveau en est extrêmement riche, et d'autre part, ils ne sont pas actuellement consommés en quantités suffisantes (*Tableau II*).

La position 2 des phospholipides est généralement occupée par un acide gras poly-insaturé, qui est le plus souvent le 20:4 ω 6 (acide arachidonique), le 22:4 ω 6 (acide adrénique), le 22:5 ω 3 ou surtout le 22:6 ω 3 (lui-même dénommé « DHA », acide cervonique), ou plus rarement l'EPA (20:5 ω 3, acide eicosapentaénoïque, acide timondonique). Les diverses familles d'acides gras sont présentées dans la *figure 1*.

Les premiers travaux établissant la relation entre l'effet d'un nutriment, la structure et la fonction du cerveau ont porté sur l'acide alpha-linolénique (ALA 18:3 ω 3, car il a 18 atomes de carbone), premier élément de la famille oméga-3. Les cellules de culture de cerveau dissocié nécessitent pour se différencier et être fonctionnelles non seulement l'ALA, mais aussi les très longues chaînes carbonées oméga-3 et oméga-6 (Bourre *et al.*, 1983). La carence en ALA provoque des anomalies dans la composition des divers types cellulaires et organites du système nerveux : neurones, astrocytes, oligodendrocytes, myéline, terminaisons nerveuses, réticulum endoplasmique (Bourre *et al.*, 1984). Le déficit très important en acide cervonique est généralement compensé par un excès de 22:5 ω 6 (acide docosapentaénoïque). La quantité totale d'acides gras poly-insaturés n'est donc pratiquement pas altérée, de même que celle des acides gras saturés et mono-insaturés. Au niveau des structures nerveuses, il est observé une préservation de l'ALA alimentaire (et une réutilisation de ses dérivés à très longues chaînes), car une division quantitative par 21 dans l'alimentation ne se traduit que par une division par 2 dans les neurones (Bourre *et al.*, 1984). L'ALA alimentaire est très vraisemblablement allongé et désaturé par le foie en chaînes plus longues qui sont en fait les acides essentiels pour le cerveau.

Il a été montré (Bourre *et al.* 1989a) lors d'un travail portant sur une même série d'animaux et couvrant la biochimie, la physico-chimie, la toxicologie, l'électro-physiologie et le comportement, que ces acides gras peuvent contrôler certaines fonctions neuro-sensorielles et même des fonctions supérieures, comme l'apprentissage. Leur diminution quantitative dans le cerveau entraîne une altération du fonctionnement des membranes (activités d'enzymes, de récepteurs, de transporteurs) et une plus grande susceptibilité de ces membranes aux agressions. Il existe une relation effet-dose entre la quantité d'ALA alimentaire et la teneur en DHA des structures cérébrales chez les animaux jeunes (Bourre *et al.*, 1984), comme chez les adultes (Bourre *et al.*, 1993). Les vitesses de récupération après carence sont très lentes (Youyou *et al.*, 1986 ; Bourre *et al.*, 1989b), y compris au niveau des

Tableau II. – Apports nutritionnels conseillés en grammes par jour.
French nutritional dietary allowance in g/day.

	Saturés	Mono-insaturés	18:2 oméga-6 linoléique	18:3 oméga-3 ALA	Poly-insaturés à longues chaînes	Dont DHA
Homme adulte	19,5	49	10	2	0,5	0,12
Femme adulte	16	40	8	1,6	0,4	0,10
Femme enceinte	18	45,5	10	2	1	0,25
Femme qui allaite	20	50	11	2,2	1	0,25
Sujet âgé	15	38	7,5	1,5	0,4	0,10

D'après Legrand *et al.*, 2001.

micro-vaisseaux cérébraux (Homayoun *et al.*, 1988), ce qui est inattendu, dans la mesure où les cellules endothéliales des micro-vaisseaux sont en contact avec des lipoprotéines sériques de composition normales, car synthétisées par un foie dont la récupération est rapide. La fluidité des membranes des terminaisons nerveuses est perturbée par la carence en ALA ; les activités des isoformes des ATPases sont altérées (Gerbi *et al.*, 1993), ce qui est partiellement corrigé par l'huile de poisson (Gerbi *et al.*, 1994). L'effet de l'alcool est alors différent (Zérouga *et al.*, 1991). Les altérations comportementales (Bourre *et al.*, 1989a) ne touchent pas tous les tests (François *et al.*, 1996a), mais plus particulièrement la mémorisation et l'habitué (François *et al.*, 1996b, 2000). Ces résultats ont été de nombreuses fois confirmés sur de multiples modèles (Salem *et al.*, 2001 ; Wainwright, 2002).

Chez la souris, l'analyse de la composition en acides gras des phospholipides totaux de 11 régions cérébrales montre que le taux de DHA est plus élevé dans le cortex frontal. La carence en ALA ne touche pas avec la même amplitude toutes les structures. Outre l'hypophyse, le cortex frontal et le striatum sont les plus affectés, avec une diminution d'environ 40 p. 100 du DHA. La supplémentation à base de phospholipides d'œuf ou de cervelle de porc, plus efficaces que les triglycérides (Bourre et Dumont, 2002), permet de rétablir une composition en acides gras normale dans toutes les régions, sauf dans le cortex frontal (Carrié *et al.*, 2000a, b). Il existe donc une distribution régionale des acides gras dans le cerveau et l'impact de la carence est « région-spécifique » (Carrié *et al.*, 2000a). En cas de carence, une préservation et une ré-utilisation des acides gras oméga-3 se mettent en place. Elle est due au recyclage induit par les réactions de dé-acylation et re-acylation qui ne sont dimi-

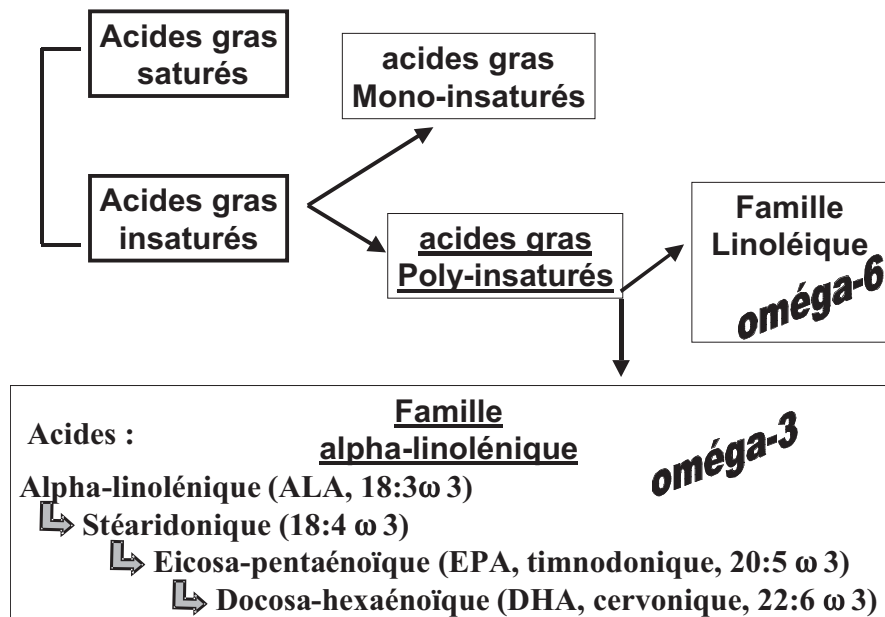


Fig. 1. – Les acides gras oméga-3 parmi les autres acides gras.

En biologie comme en chimie, les acides gras participent à la structure de la plus grande part des lipides, dont ils assurent l'identité. Les mots de « lipide » et de « graisse » sont strictement synonymes. Une graisse est qualifiée de poly-insaturée quand une bonne part de ses acides gras constitutifs sont poly-insaturés ; ces acides gras sont qualifiés d'indispensables car l'organisme humain ne peut absolument pas les synthétiser, ni les transformer l'un en l'autre. Parmi les acides gras poly-insaturés se distinguent les acides gras oméga-6, dont le premier élément est l'acide linoléique (avec 18 atomes de carbone, 18:2 oméga-6 ; ce qui s'écrit aussi 18:2ω6) ; et la famille oméga-3, dont le premier élément est l'acide alpha-linolénique (lui aussi avec 18 atomes de carbone, mais de structure chimique différente des précédents du fait du nombre des insaturations, et de leurs positionnements sur la chaîne carbonée, ALA 18:3 oméga-3 ; écrit 18:3ω3).

Le vocable « les oméga-3 » est justifié, car cette famille comporte 4 éléments principaux, qui se suivent métaboliquement par insertions successives de doubles liaisons chimiques et par additions de couples de 2 carbonnes. D'abord l'acide alpha-linolénique (ALA, 18 atomes de carbone et 3 doubles liaisons chimiques, 18:3ω3), précurseur de l'acide stéaridonique (18 atomes de carbone et 4 doubles liaisons, 18:4ω3), lui-même suivi par l'EPA (*eicosapentaenoic acid*, trivialement dénommé acide timnodonique car il a été découvert dans le thon, 20:5ω3 ; avec 20 atomes de carbone et 5 doubles liaisons chimiques) et finalement le DHA (*docosahexaenoic acid*, aussi dénommé acide cervonique car il a été initialement découvert dans le cerveau, 22:6ω6, avec 22 atomes de carbone, et 6 doubles liaisons chimiques). Tous les acides gras de la famille oméga-3 ont pour caractéristique commune de présenter une première double liaison chimique sur le 3^e carbone à partir de l'extrémité méthyle, biochimiquement non réactive ; comme elle est terminale et située à l'opposé de l'extrémité réactive acide (carboxyle), elle est logiquement qualifiée d'« oméga ». En stricte nomenclature de chimie et de biochimie, cette caractéristique se dénomme « (n-3) », qui est d'ailleurs la seule retenue dans nombre de publications scientifiques et médicales, plutôt qu'oméga-3 ; 18:3ω3 s'écrit alors 18:3 (n-3). Pour des raisons de commodité dactylographique et de pédagogie, la terminologie « oméga » sera probablement retenue partout.

The elements of the omega-3 family in relation to other fatty acids. Fatty acids play a role in the structure of nearly all lipids, and defines/ensures their identity. A fatty acid is termed saturated when the majority of its acids are saturated; the principal saturated acids being palmitic acid and stearic acid, while lignoceric acid (24 carbon atoms) is present in large amounts in myelin. A fat is considered monounsaturated when the majority of its acids are monounsaturated, the main one being oleic acid, while myelin is rich in monounsaturated nervonic acid (24 carbon atoms). Whether oleic acid is necessarily dietary in origin for some organs (12), including peripheral nerve but not brain (13), is still being studied. In situ synthesis in the brain accounts quantitatively for most of the lignoceric and nervonic acid, but a dietary origin cannot be excluded (18). A fat is termed polyunsaturated when the majority of its fatty acids are polyunsaturated; these fatty acids are termed indispensable because the human organism is incapable of either synthesising them or transforming one into another. Among the polyunsaturated fatty acids are the omega-6 acids, whose major element is linoleic acid (18:2 omega-6, also written 18:2ω6), and the omega-3 family, whose major element is alpha-linolenic acid (ALA, 18:3 omega-3, or 18:3ω3). These fatty acids are termed "omega-3" because this family comprises 4 main elements, which follow metabolically by successive insertions of double bonds and the addition of 2 carbon atoms. First of all alpha-linolenic acid (18 carbon atoms and three double bonds, 18:3ω3); then a precursor of stearidonic acid (18 carbon atoms and 4 double bonds, 18:4ω3); then eicosapentaenoic acid (EPA, trivial name timnodonic acid because it was discovered in tuna, 20:5ω3, with 20 carbon atoms and 5 double bonds); and finally docosahexaenoic acid (DHA, also termed cervonic acid because it was initially found in brain, 22:6ω6, with 22 carbon atoms and 6 double bonds). All the omega-3 family fatty acids have the common characteristic of having a first double bond on the 3rd carbon from the methyl extremity, which is biochemically non-reactive; as it is terminal and situated opposite to (at the opposite end to) the reactive acid extremity (carboxyl), it is justifiably termed "omega." The normal chemical name, appropriately used in number of biochemical papers, is (n-3) instead omega-3. 18:3ω3 is written 18:3 (n-3).

nuées que de 30 à 70 p. 100, alors que le transfert entre le sang et le cerveau est réduit de 40 fois (Contreras *et al.*, 2000). Il convient de noter que des extraits d'œufs enrichis en oméga-3 et oméga-6 sont déjà utilisés depuis plusieurs années pour formuler quelques laits adaptés, et que des phospholipides de cervelle de porc ont été utilisés chez des enfants hypotrophes (Ramirez *et al.*, 2001). En tout état de cause, la biodisponibilité du DHA est meilleure que celle de l'ALA (Poumes-Ballihaut *et al.*, 2001).

La carence induit une diminution du DHA dans l'hippocampe, associée à une réduction de la taille des neurones, mais pas de leur nombre (Ahmad *et al.*, 2002), avec une diminution spécifique des oméga-3, associée à une réduction d'un phospholipide particulier, la phosphatidyl-sérine (Murthy *et al.*, 2002). Chez le rat âgé, l'administration d'huile de poisson augmente la transcription de transthyrétiline dans cette structure (Puskas *et al.*, 2003) et diminue le NGF (« *nerve growth factor* ») (Ikemoto *et al.*, 2000). Toutefois, l'utilisation alimentaire des seuls oméga-3 n'est pas satisfaisante. En effet, un régime enrichi en huile de poisson favorise l'éveil et l'acquisition d'un apprentissage chez la souris jeune ; mais, en revanche, il diminue l'activité motrice et l'apprentissage chez la souris âgée (Carrié *et al.*, 2000c). En fait, en particulier pendant la période périnatale, un équilibre entre les oméga-6 et les oméga-3 est fondamental dans le cadre de la présence optimale de DHA dans le tissu nerveux (Alessandri *et al.*, 1998).

La question est de savoir si les carences observées dans la période péri-natale induisent des anomalies qu'il sera possible de corriger ensuite, soit simplement avec le temps, soit en fournissant les acides gras qui ont manqué dans la période périnatale ; ou bien s'il s'agit de perturbations définitives. Des résultats obtenus sur les modèles animaux montrent que si des rats préalablement carencés en ALA sont soumis à un régime qui ne l'est plus, alors le cerveau récupère (au bout d'un temps relativement long) une composition moléculaire normale. Mais il reste tout de même perturbé dans ses fonctions d'apprentissage, quoique la supplémentation avec des phospholipides contenant des acides gras oméga-3 à longues chaînes (issues du jaune d'œuf en l'occurrence) corrige les perturbations comportementales (Carrié *et al.*, 2000b).

La neuro-transmission mono-aminergique, en particulier dans la partie frontale du cerveau, est spécifiquement touchée par la carence en ALA chez le rat (Chalon *et al.*, 2001). Mais ne sont touchées ni la densité ni la fonction des transporteurs de la dopamine (Kodas *et al.*, 2002a). Après arrêt de la carence, la réversibilité dans la neurotransmission dopaminergique (dans le cortex préfrontal, entre autres) n'est que partielle (Kodas *et al.*, 2002b). Il est clair qu'il existe une relation entre, d'une part les acides gras poly-insaturés, d'autre part la neuro-transmission et enfin le comportement (Chalon *et al.*, 2001 ; Takeuchi *et al.*, 2002). Une supplémentation en DHA et en acide arachidonique prévient la diminution des neurotransmetteurs dopaminergiques et sérotoninergiques dans le cortex frontal causée

par une déficience en acide alpha-linolénique chez le porcelet (de la Presa et Innis, 1999). Il existe un retard temporel entre l'incorporation des acides gras dans le cerveau et l'amélioration des performances d'apprentissage (Lim et Suzuki, 2001).

La neuro-transmission cholinergique est aussi touchée par la déficience en acides gras oméga-3 (Aid *et al.*, 2003). Une étude au PET scan sur le singe conscient montre que la modulation de la transmission cholinergique neuronale par le DHA implique, outre les structures cérébrales, le débit sanguin cérébral (Tsukada *et al.*, 2000). Sur le plan électro-physiologique, la carence en ALA induit des perturbations de l'électro-encéphalogramme (Takeuchi *et al.*, 2002) ; elle altère la régulation de la fonction de la glande pinéale (l'hypophyse), le métabolisme des phospholipides, de la mélatonine et des lipoxigénases (Zhang *et al.*, 1998).

Enfin, le déficit en acides gras oméga-3 pourrait modifier le métabolisme énergétique du cerveau en perturbant le transport du glucose (Ximenes *et al.*, 2002).

La synthèse du DHA par le cerveau (à l'aide de désaturase) est extrêmement faible dans le cerveau dès après la naissance (Bourre et Piciotti, 1992), sa présence trouve son origine soit dans le métabolisme hépatique (à partir de l'ALA), soit dans l'alimentation. Une synthèse par les astrocytes a longtemps été évoquée, mais ces cellules, tout au moins en culture, nécessitent la présence de DHA pour assurer un rapport normal en oméga-6/oméga-3 (Champeil-Potokar *et al.*, 2004). La validité du modèle animal et des cultures de cellules reste discutée. Toutefois un modèle a été développé pour pouvoir comparer la réponse du système nerveux de rat au DHA avec les réponses de cellules humaines en culture (Alessandri *et al.*, 2003). La présence d'enzymes dans les plexus choroïdes, et non pas dans les microvaisseaux cérébraux, permet de proposer une éventuelle autre voie d'approvisionnement du parenchyme cérébral (Bourre *et al.*, 1997a).

De très fortes quantités d'huiles de poisson dans l'alimentation altèrent la composition en acide gras du cerveau (Bourre *et al.*, 1988). Il est utile de rappeler qu'une fraction seulement de l'ALA est utilisée pour élaborer le DHA, le reste servant à synthétiser des lipides ou à être utilisé à des fins énergétiques (Cunnane *et al.*, 2001, 2003).

Développement cérébral du nourrisson et acides gras oméga-3

Dans l'histoire de la vie, l'acquisition alimentaire du DHA aurait largement participé à l'évolution du cerveau humain (Crawford *et al.*, 2001). Il a été puisé dans les poissons, les fruits de mer, mais aussi dans les œufs (Broadhurst *et al.*, 2002).

En fin de grossesse, l'enfant dépose chaque semaine dans son cerveau environ 70 mg d'acide gras oméga-6 (aux neuf-dixièmes sous forme d'acide arachidonique) et 30 mg

d'acide oméga-3 (au neuf-dixièmes sous forme de DHA et un vingtième sous forme d'EPA). Il importe donc que la mère absorbe les acides gras poly-insaturés en quantités judicieuses. Son lait en est naturellement riche (Guesnet *et al.*, 1993). Les réserves d'un prématuré de trente-cinq semaines sont inférieures à un jour de lait de sa mère ; l'enfant né à terme bénéficie de plusieurs jours de réserve. En ce qui concerne les prématurés, le bénéfice de la supplémentation en acide arachidonique et DHA ne fait pas de doute (O'Connor *et al.*, 2001).

Si on se réfère à une consommation de 170 ml de lait par jour et par kilogramme de poids corporel, l'enfant nouveau-né absorbe chaque jour plus de 100 mg de ces acides gras ; chiffre qui représente environ dix fois la quantité déposée dans le cerveau. À quelques exceptions près, les laits infantiles français ne contenaient pas d'acides gras poly-insaturés à très longues chaînes (EPA et DHA), et le cerveau de nourrissons nourris avec une formule « adaptée » contenait moins de DHA que celui de ceux qui avaient été nourris au sein (Makrides *et al.*, 1994). Si l'intérêt et l'absolue utilité de l'ALA alimentaire ne font plus aucun doute dans le cadre du développement et de la fonction du cerveau humain (et des organes des sens), en revanche, le rôle des très longues chaînes dérivées (DHA notamment) puisées dans l'alimentation fait encore l'objet d'évaluations (Gibson *et al.*, 2001).

La nature des acides gras oméga-3 (ALA ou plus longues chaînes carbonées EPA et DHA) présents dans les laits adaptés contrôle finement les performances visuelles des nourrissons (Makrides *et al.*, 1995), ainsi que bien d'autres activités biologiques, comme par exemple la qualité du sommeil et même certaines performances d'apprentissage. Une supplémentation de laits adaptés avec seulement de l'ALA s'est donc avérée indispensable et obligatoire (Craustes de Paulet *et al.*, 1994) ; elle est cependant insuffisante pour couvrir les besoins en acides gras poly-insaturés oméga-3 du nourrisson. Mais il lui faut aussi de très longues chaînes poly-insaturées, notamment le DHA. En fait, le statut à la naissance est crucial : les teneurs sériques en DHA et acide arachidonique conditionnent leurs évolutions post-natales chez les enfants nourris au sein ou avec des laits adaptés (Guesnet *et al.*, 1999).

Plusieurs services de pédiatrie ont maintenant montré que les nourrissons bénéficient d'un meilleur développement psychomoteur quand ils reçoivent dans leurs laits des acides gras poly-insaturés à très longues chaînes, comparables à ceux du lait de femme. Par exemple, chez des enfants prématurés suivis pendant une année, 60 p. 100 de la variation de l'index de développement psychomoteur et 82 p. 100 de celle de l'index mental peuvent être expliqués statistiquement par la teneur en acide cerwonique des phospholipides d'hématis (Ghebremeskel *et al.*, 1995). Le développement neurologique (*Tableau II*) est meilleur avec les acides gras à très longues chaînes (EPA et DHA) (Agostoni *et al.*, 1995 ; Agostini et Giovannini, 2001). Les acides gras poly-

insaturés à très longues chaînes ont des effets positifs sur la motricité mesurée à l'âge de 3 mois (Bouwstra *et al.*, 2003).

Des résultats similaires ont été obtenus quant au score à 1 an (Agostoni *et al.*, 2001). Le statut neurologique d'enfants de neuf ans, anglais dans l'étude en question, est meilleur pour ceux qui ont été nourris au sein, que pour ceux qui ont reçu un lait adapté. Les acides gras poly-insaturés à très longues chaînes (et notamment ceux de la famille oméga-3) seraient les responsables de cet effet favorable. Bien mieux, la supplémentation pendant la grossesse et la lactation améliore le QI mesuré à l'âge de 4 ans (Helland *et al.*, 2003). La supplémentation pendant l'enfance est associée à une diminution de la pression sanguine dans les années qui suivent, ce qui pourrait contribuer à la diminution du risque cardio-vasculaire chez l'adulte (Forsyth *et al.*, 2003).

Il est donc évident que le DHA doit être apporté dans l'alimentation des nourrissons au moins pendant les 6 premiers mois (Cunnane *et al.*, 2000). Toutefois, la supplémentation doit concerner simultanément les acides gras oméga-3 et oméga-6, c'est-à-dire le DHA et l'acide arachidonique (Ghebremeskel *et al.*, 2000 ; Carlson, 2001 ; Crawford *et al.*, 2003), afin que les enfants nourris avec des laits adaptés aient un statut similaire à ceux qui sont nourris au sein (Maurage *et al.*, 1998). Chez le rat, le surplus de DHA d'origine alimentaire est stocké dans le tissu adipeux (Christensen et Hoy, 1997). Une méta-analyse montre incontestablement un effet positif des longues chaînes oméga-3 (évidemment à côté de l'ALA) dans le cadre du développement neurologique, moteur et cognitif du nourrisson et du jeune enfant (Uauy *et al.*, 2003).

L'évaluation des effets de l'incorporation possible des acides gras trans insaturés dans les structures cérébrales (Grandgirard *et al.*, 1994) reste à faire chez l'homme.

Acides gras oméga-3 et fonctions neuro-sensorielles

La vision est concernée car la rétine est l'un des tissus les plus riches en acides gras poly-insaturés de la série oméga-3. Expérimentalement, une carence en acides oméga-3 induit des modifications dans la répartition des acides gras membranaires de la rétine en relation avec des perturbations de l'amplitude des ondes « a » et « b » de l'électrorétinogramme (Bourre *et al.*, 1989a). Une supplémentation en phospholipides riches en DHA améliore le comportement, l'apprentissage et la fonction visuelle chez des souris âgées témoins ou carencées en acides gras poly-insaturés oméga-3 (Carrié *et al.*, 2002). L'effet du DHA pur (sous forme d'ester éthylique) permet d'obtenir des résultats similaires (Lim et Suzuki, 2001). La rétine préserve son DHA grâce à un recyclage puissant, soit à l'intérieur de la rétine elle-même, soit entre celle-ci et l'épithélium, ou bien encore à l'aide d'une captation sélective dans la circulation sanguine (Wiegand *et al.*, 1991). De nombreuses études ont montré

l'importance non seulement de l'ALA, mais aussi des longues chaînes, dans le cadre de la vision du nourrisson (Hoffman, 2003).

En fait, le DHA occupe une place importante au niveau des photo-récepteurs, de la neuro-transmission, de l'activation de la rhodopsine, du développement des cônes et des bâtonnets, de la connectivité neuronale et de la maturation des structures cérébrales (Uauy *et al.*, 2001). Au cours du vieillissement de la rétine, les concentrations des phospholipides riches en DHA diminuent (Rotstein *et al.*, 1987). Étant donné que de nombreux tests comportementaux chez l'animal mettent en jeu la vision, il a été fondamental de montrer que les déficits d'apprentissage chez les souris carencées en ALA sont indépendants des altérations visuelles (Carrié *et al.*, 1999).

En ce qui concerne l'olfaction, l'altération des tests qui sont basés sur cette perception n'est pas due à une diminution de l'olfaction elle-même, mais à une altération des structures cérébrales (Catalan *et al.*, 2002).

La carence en acides gras oméga-3 perturbe l'audition, au niveau de l'efficacité des récepteurs sensoriels, mais aussi des structures cérébrales réceptrices ; elle accélère ou rend plus précoce le vieillissement (Bourre *et al.*, 1999). Les teneurs en DHA de l'alimentation maternelle modulent le système auditif des portées de rats (Haubner *et al.*, 2002). La phosphatidyl-choline (lécithine) pourrait préserver la fonction mitochondriale de la cochlée, et ainsi protéger contre la perte d'audition associée au vieillissement (Seidman *et al.*, 2002). Le déficit en acides gras oméga-3 altère le goût. Par exemple, un niveau de perception donné de la saveur sucrée exige une quantité de sucre plus grande chez les animaux qui sont déficients (Francès *et al.*, 2000).

Neurologie et psychiatrie, acides gras oméga-3 alimentaires

L'intérêt des acides gras oméga-3 au cours des maladies psychiatriques est clairement reconnu depuis peu (Freeman, 2000 ; Maidment, 2000). Ces acides gras ont même été inclus parmi les substances psycho-actives naturelles (Fugh-Berman et Cott, 1999). Toutefois, les rôles respectifs de la composante vasculaire et du parenchyme cérébral ne sont pas encore clairement définis. Ainsi, une relation est faite entre la dépression et le risque cardio-vasculaire, avec dans les deux cas un déficit en acides gras oméga-3, auquel se rajoute une augmentation des concentrations en homocystéine (Severus *et al.*, 2001). L'hyperhomocystéinémie constitue d'ailleurs un risque psychiatrique au cours du vieillissement (Reutens et Sachdev, 2002).

Sur une cohorte néo-zélandaise de sujets âgés de plus de 15 ans, la perception personnelle d'un meilleur état de santé mentale et physique est proportionnelle à la consommation de poisson, donc d'acides gras oméga-3, qui sont de ce fait considérés comme des stabilisateurs de l'humeur (Silvers et Scott, 2002). En revanche, en Angleterre, une étude montre que la consommation de poissons n'améliore pas l'humeur

de personnes dépourvues de dépression (Ness *et al.*, 2003). Pour un auteur australien, manger régulièrement des repas normaux (incluant des oméga-3) et prendre un petit-déjeuner consistant améliorent l'humeur et les performances cognitives (Lombard, 2000). Ces acides gras participent donc à une hygiène générale de vie. Il est prématuré d'affirmer que les acides gras oméga-3 modulent l'humeur. Un rapport alimentaire optimal oméga-3/oméga-6 (égal à 5) a été défini pour lutter contre le stress. Il protégerait en particulier contre les altérations de l'hippocampe lors des excès de cortisol et de corticostéroïdes (Yehuda *et al.*, 2000) et améliorerait la qualité de la vie de malades atteints de la maladie d'Alzheimer (Yehuda *et al.*, 1996). Le DHA aurait une activité anti-stress (Hamazaki *et al.*, 2000). L'absorption de DHA diminue les tendances agressives chez les jeunes adultes (Hamazaki, 1996 ; Iribarren *et al.*, 2004). L'EPA est actif dans le traitement de femmes souffrant de troubles de la personnalité (Zanarini et Frankenburg, 2003). Il est intéressant de noter que les acides gras oméga-3 diminueraient la perception de la douleur, en impliquant directement les processus neuronaux et gliaux qui génèrent la douleur inflammatoire (Shapiro, 2003).

Le mélange d'EPA et de DHA est efficace dans le suivi des enfants hyper-actifs (Richardson et Ross, 2000 ; Stevens *et al.*, 2003).

L'accroissement de la prévalence de la dépression depuis une cinquantaine d'années peut être mis en parallèle avec des modifications profondes des comportements alimentaires, avec en particulier une diminution des aliments qui contiennent des acides gras oméga-3 (Colin *et al.*, 2003). En Colombie britannique, l'incidence de la dépression s'est accrue avec la perte des habitudes alimentaires traditionnelles caractérisées par leur richesse en poisson ; elle a ensuite diminué avec la ré-introduction de ces aliments (Bates, 1988). Il y a une corrélation entre la diminution de la consommation d'acides gras oméga-3 (des poissons) et le risque de dépression (Hibbeln et Salem, 1995 ; Tanskanen *et al.*, 2001). En Crète, une relation inverse entre la teneur en DHA dans le tissu adipeux et le risque de dépression a été démontrée (Mamalakis *et al.*, 2002). En Finlande, une teneur basse du lait en DHA et une faible consommation de poisson accroissent le risque de dépression en post-partum (Hibbeln, 2002).

En termes de témoin biologique, une augmentation du rapport sanguin acide arachidonique/EPA est en relation avec un accroissement du risque de dépression (Adams *et al.*, 1996). Des anomalies similaires sont retrouvées pour les esters du cholestérol et les phospholipides plasmatiques (Maes *et al.*, 1999). Plus précisément, la sévérité de la dépression est proportionnelle à la diminution des acides gras oméga-3 dans les membranes érythrocytaires (Edwards *et al.*, 1998), qui pourrait être en relation avec des dommages oxydatifs (Peet *et al.*, 1998). La diminution du DHA sérique en proportion de la dépression post-partum fait conclure à l'intérêt de la supplémentation en EPA et DHA pendant la grossesse et la période qui suit l'accouchement (Otto *et al.*, 2003 ; de Vriese *et al.*, 2003). La relation

entre les modifications des acides gras, et le risque de dépression du vieillissement reste à faire (Tiemeier *et al.*, 2003). Une réduction de la consommation d'acides gras oméga-3 induirait un risque de dépression et de suicide, peut-être en augmentant l'activité sérotoninergique centrale et en diminuant les comportements impulsifs et agressifs (Brunner *et al.*, 2002).

En pratique thérapeutique, deux études ont montré que l'EPA sous forme d'ester éthylique, à la dose d'1g/jour, serait efficace dans le traitement de dépressions rebelles aux traitements psychiatriques classiques (Peet et Horrobin, 2002 ; Nemets *et al.*, 2002). Ajouté aux traitements conventionnels, l'EPA non seulement améliore les signes cliniques, mais engendre des modifications morphologiques (diminution du volume des ventricules latéraux) (Puri *et al.*, 2001). Le DHA lui-même est efficace pour les dépressions mineures (Mischoulon et Fava, 2000). Une seule étude, portant sur une seule malade, a montré l'efficacité des oméga-3 dans le traitement de la dépression de la grossesse et du post-partum (Chiu, 2003). Le traitement par les acides gras oméga-3 a montré des résultats positifs dans les cas de dépression majeure (Su *et al.*, 2003), mais le DHA seul n'est pas efficace (Marangell *et al.*, 2003). Chez les manico-dépressifs, une corrélation est montrée entre la prévalence de la maladie et la moindre consommation de poisson (Noahgiul et Hibbeln, 2003) ; le traitement avec des acides gras oméga-3 s'est avéré efficace (Stoll *et al.*, 1999).

Dans l'étude dite de Rotterdam, le risque de démence avec composante vasculaire est positivement corrélé avec la consommation de graisses saturées, inversement avec celle de poisson riche en acides gras oméga-3 (Kalmijn *et al.*, 1997), observation non confirmée par une autre étude (Engelhart *et al.*, 2002). La consommation de poisson sauvage exerce un effet protecteur contre les démences, y compris d'Alzheimer (Barberger-Gateau *et al.*, 2002). Plus spécifiquement, une forte consommation d'acides gras insaturés et de graisses non hydrogénées protégerait contre la maladie d'Alzheimer, le contraire étant observé avec les graisses saturées (Morris *et al.*, 2003 ; Otsuka, 2000). Des teneurs plasmatiques basses en acides gras oméga-3 (y compris en DHA) constituent des facteurs de risque pour divers types de démences, y compris celle d'Alzheimer (Conquer *et al.*, 2000). En revanche, dans une seule étude, les acides gras oméga-3 sériques ne sont pas altérés (Laurin *et al.*, 2003).

Il existe des facteurs nutritionnels communs entre la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer : l'excès d'acides gras oméga-6 et le déficit en acides gras oméga-3, induisent des altérations de la micro-vascularisation, une inflammation chronique, une aggrégation plaquettaire et des dysfonctionnements endothéliaux (Otsuka *et al.*, 2002). Cette proposition expliquerait que les perturbations cognitives chez l'homme très âgé sont positivement corrélées avec la consommation d'acide linoléique, et négativement avec celle de poisson (Kalmijn *et al.*, 1997).

Des altérations dans le métabolisme des phospholipides ont été hypothétiquement impliquées dans la genèse de la

schizophrénie, compte tenu de la quantité de phospholipides riches en acides gras oméga-3 dans le cerveau (Horrobin, 1998). Les concentrations en DHA et EPA sont diminuées dans les membranes des érythrocytes des malades schizophréniques, sans qu'il y ait de relation entre le degré d'altération du profil en acides gras et la gravité des signes cliniques ; les différences ne sont pas dues au sexe, à l'état hormonal ou à l'usage du cannabis (Assies *et al.*, 2001). De tels résultats n'ont pas été retrouvés dans une autre étude, le tabagisme y semblant alors un facteur discriminant (Hibbeln *et al.*, 2003). Des anomalies dans le renouvellement des phospholipides ont été évoquées dans la schizophrénie (Fenton *et al.*, 2000). Les schizophrènes qui absorbent le plus de poisson présentent des signes cliniques moins sévères (Peet *et al.*, 1996). Le traitement avec une huile de poisson (10 g/jour) améliore les symptômes (Laugharne *et al.*, 1996), tout comme la combinaison d'EPA, de DHA et de vitamines C et E (Arvindakshan *et al.*, 2003). L'utilisation spécifique d'EPA est intéressante (Puri *et al.*, 2000 ; Peet *et al.*, 2001) en supplément des traitements anti-psychotiques (Emsley *et al.*, 2002). Mais, pour un auteur (Fenton *et al.*, 2001), l'EPA ne donnerait aucun résultat à la dose de 3 g/jour.

Maladie de Parkinson, sclérose en plaques et handicap

Le risque de maladie de Parkinson semble corrélé à la consommation de graisses d'origine animales (Anderson *et al.*, 1999) ; les produits laitiers ont été incriminés, puis ensuite innocentés (Chen *et al.*, 2003). Les facteurs nutritionnels sont difficiles à déterminer : une étude réalisée dans le Limousin montre une bonne corrélation positive avec la consommation de thé et négative avec le tabagisme, aucune avec les toxiques (Preux *et al.*, 2000) ; la caféine constitue un facteur de risque (Ross *et al.*, 2000). La consommation de tomate semble favorable chez le modèle animal (Suganuma *et al.*, 2002), mais la corrélation n'est pas faite dans ce travail avec les caroténoïdes anti-oxydants, le lycopène en particulier.

L'intérêt des acides gras poly-insaturés dans le cadre de la prévention et de l'accompagnement du traitement de la sclérose en plaques est évoqué depuis longtemps. La supplémentation alimentaire permettrait une diminution de la sévérité et de la fréquence des rechutes, au moins sur une période de 2 ans (Bates, 1990), d'autant qu'une diminution de la concentration plasmatique et érythrocytaire de l'acide linoléique a été notée (Di Biase et Salvati, 1997). L'intérêt spécifique des acides gras oméga-3 (Nordvik *et al.*, 2000) pourrait résider dans la modulation des cytokines (Calder, 1997). La présence d'anticorps anti-phospholipides dans la sclérose en plaques (Roussel *et al.*, 2000) n'est probablement pas en relation avec des facteurs alimentaires lipidiques.

Dans un autre domaine, les enfants handicapés neurologiques absorbent insuffisamment d'acides gras oméga-3, comme le montre dans leur sérum la présence des

marqueurs de carence que sont le 20:3 ω 9 et le 22:5 ω 6, ce qui n'est pas favorable au bon renouvellement de leurs structures cérébrales déjà atteintes (Hals *et al.*, 2000).

Les altérations des acides gras observées dans certaines maladies, comme la céroïde lipofuscinose neuronale infantile associée à une démence, sont secondaires (Vallat *et al.*, 1985). Les effets favorables du DHA dans le cadre du traitement de la maladie peroxysomale de Zellweger (Martinez, 2001) ne constituent qu'une compensation d'un métabolisme déficient.

Vieillessement cérébral

Au cours du vieillissement, en France, une étude très récente a montré que le déficit cognitif est en relation avec la diminution du rapport oméga-3/oméga-6 des érythrocytes (Heude *et al.*, 2003). Les modifications observées au cours du vieillissement tant chez les modèles animaux que chez l'homme sont complexes, selon les régions, les structures, les cellules, les organites et les lipides considérés (Bourre, 2004). Le métabolisme peroxysomal est impliqué, en particulier au niveau des acides gras poly-insaturés (Perichon *et al.*, 1998). Au cours du vieillissement tardif chez l'homme, un excès nutritionnel en acide linoléique est en relation avec le déclin des performances cognitives, alors que c'est l'inverse avec les huiles de poisson (Kalmijn *et al.*, 1997). La phosphatidyl-choline améliore la mémoire, l'apprentissage, la concentration, la mémoire des mots et l'humeur chez les personnes âgées en déclin cognitif (Kidd, 1999). Associée à la vitamine B12, la phosphatidyl-choline améliore les performances d'apprentissage, au moins chez la souris vieillissante (Hung *et al.*, 2001). Mais il reste certain qu'un approvisionnement adéquat en acides gras oméga-3 assure un bon renouvellement des membranes, et protège donc, dans une certaine mesure, contre le vieillissement cérébral. La supplémentation, avec uniquement les acides gras oméga-3, induit des modifications comportementales qui ne sont pas les mêmes chez l'animal jeune et chez celui qui est âgé, chez qui elle s'avère défavorable (Carrié *et al.*, 2000c).

Pour ce qui touche au vieillissement, comme en ce qui concerne de multiples maladies neurologiques ou psychiatriques, dans le cadre spécifique de la physiologie membranaire, de nombreuses études recherchent (sur les modèles animaux et chez l'homme) des anomalies du métabolisme des phospholipides, soit dans le cerveau, soit dans d'autres tissus, y compris la peau, ou des perturbations de la régulation des messagers lipidiques. N'étant pas en relation directe avec l'alimentation, ils ne sont pas référencés dans cette revue (Bourre, 2004).

Dans quels aliments les acides gras oméga-3 sont-ils présents ?

Les corps gras sont principalement formés de triglycérides, eux-mêmes constitués d'acides gras. La nature de ces

Tableau III. – Quotient de « neuro-développement » en fonction de l'alimentation des enfants.
Neuro-developmental quotient in healthy term infants and feeding practice: effet of polyunsaturated fatty acid.

	Phospholipides des hématies		
	Q.D.	Cervonique (DHA)	Arachidonique
Lait de femme	102	2,8	6,9
Lait adapté : Alpha-linolénique (et linoléique) + DHA (et arachidonique)	105	2,7	5,5
Lait adapté : Alpha-linolénique (et linoléique)	96	0,9	3,9

Enfants de 4 mois. D'après Agostoni *et al.*, 1995.

derniers confère à chaque corps gras ses caractéristiques nutritionnelles. Parmi les acides gras poly-insaturés, deux sont indispensables, c'est-à-dire que l'organisme des mammifères, et donc celui de l'homme, ne sait et ne peut ni les synthétiser ni les transformer l'un en l'autre. Leur origine alimentaire est par conséquent obligatoire ; avant leur identification chimique, ils ont été regroupés sous le vocable de « vitamine F ». Ils portent les noms d'acide linoléique et d'ALA, chefs des familles dénommés oméga-6 et oméga-3.

Les apports nutritionnels conseillés (ANC, 2001) (Tableau III) proposent pour les acides gras saturés, mono-insaturés et poly-insaturés, les répartitions respectives suivantes 24, 60, et 16 p. 100. Dans la catégorie des poly-insaturés, un rapport de 1/5 est préconisé pour les acides gras poly-insaturés oméga-3 et oméga-6 (alors que dans l'alimentation usuelle actuelle en France, il est de 1/15 à 1/50 !). Pour la première fois, il est demandé que les acides gras poly-insaturés à très longues chaînes représentent 3 p. 100, notamment 0,5 p. 100 pour le DHA.

En région Aquitaine (Combe et Boué, 2001), les femmes consomment quotidiennement environ 1 g d'ALA, c'est-à-dire moins de la moitié des apports nutritionnels conseillés. La répartition de l'origine de cet acide entre les aliments est surprenante, si on la compare à d'autres pays : 46 p. 100 dans les matières grasses laitières, 27 p. 100 dans les matières grasses animales et 27 p. 100 dans les matières grasses végétales, dont seulement 9 p. 100 pour les huiles d'assaisonnement, ce qui laisse une place considérable pour l'augmentation de la consommation de l'huile de colza (et de noix) et de quelques aliments riches en oméga-3.

Les aliments riches en acides gras oméga-3 ne sont pas très diversifiés, contrairement à leurs coûts financiers (Bourre, 2003). L'ALA est trouvé en quantités physiologiquement et nutritionnellement utiles exclusivement dans les huiles de colza, de noix et de soja, ainsi que dans une seule

variété d'œufs dénommés « oméga-3 ». Les acides gras oméga-3 à longues chaînes carbonées et à haute insaturation (EPA et DHA) sont présents dans les poissons gras. Cependant, dans les poissons d'élevages, les teneurs en oméga-3 peuvent être divisées par 20 à 40. Car la nature des acides gras des triglycérides de réserve (trouvés en quantités plus ou moins importantes selon les localisations anatomiques) peut varier notablement en fonction de la nourriture reçue par les animaux. En les contrôlant, il est possible de contribuer à une meilleure santé des consommateurs (Bourre, 2003b). Les conséquences (qualitatives et quantitatives) des modifications de la composition de l'alimentation animale sur la valeur des produits dérivés consommés par l'homme sont plus importantes chez les mono-gastriques (tel le cochon) que chez les poly-gastriques (comme le bœuf ou le mouton). En effet, les bactéries intestinales hydrogénantes de ces derniers transforment en acides gras saturés une fraction notable des acides gras poly-insaturés présents dans leur alimentation, leur faisant par conséquent perdre leur intérêt biologique.

Dans les meilleures conditions, en nourrissant par exemple les animaux avec des extraits de graines de lin ou de colza, la teneur en acide alpha-linolénique est multipliée par 2 dans la viande de bœuf, par 6 dans celle de porc, par 10 dans le poulet, par 40 dans les œufs. En nourrissant les animaux avec des extraits de poissons ou d'algues (huiles) la quantité de DHA est multipliée par 2 dans la viande de bœuf, par 7 dans le poulet, par 6 dans les œufs, par 20 dans le poisson (saumon). Pour obtenir de tels résultats, il ne s'agit que de respecter la physiologie des animaux, ce qui était généralement le cas avec les méthodes traditionnelles (Bourre, 2003b). Il convient donc de ne pas se laisser abuser par la publicité de nombre d'aliments dits « enrichis en oméga-3 ». En pratique, pendant la grossesse, l'exclusion du poisson, aux prétextes de sa contamination, est inutile, voire dangereuse, car elle prive la future mère des acides oméga-3.

Une revue récente fait le point sur les aliments riches en acides gras oméga-3, et ceux qui peuvent être enrichis, notamment à travers la formulation de la nourriture destinée aux animaux, dont les produits seront consommés par l'homme (Bourre, 2003b).

Les acides gras mono-insaturés et saturés

L'intérêt nutritionnel de l'acide oléique (18:1 oméga-9), principal représentant de la famille des acides gras mono-insaturés, a fait l'objet de nombreux travaux, une attention particulière étant portée au système cardio-vasculaire. Mais cet acide concerne aussi le cerveau (Bourre et Dumont, 2003), où les acides gras oméga-9 sont représentés certes par l'acide oléique, mais aussi par de très fortes quantités de dérivés à plus longues chaînes carbonées, principalement le 24:1, notamment dans la myéline.

Afin de déterminer exactement l'effet de la présence et de la concentration de l'acide oléique dans l'alimentation

sur la composition en acides gras de divers organes, des triglycérides constitués d'acide oléique ont été synthétisés. Globalement, chez le rat, le déficit alimentaire en acide oléique (mais en présence de quantités normales d'acides linoléique et alpha-linolénique) entraîne une diminution de la concentration de cet acide dans nombre d'organes, y compris dans le nerf sciatique, mais pas dans le cerveau ; pour de nombreux organes, la synthèse endogène ne compense donc pas l'absence d'acide oléique dans les aliments (Bourre *et al.*, 1997b). Cet acide gras est donc partiellement essentiel, notamment pendant la période de gestation-allaitement, au moins chez le rat.

L'absence de modifications de la concentration en acide oléique des structures cérébrales par la teneur en acide oléique de l'alimentation permet de soulever plusieurs hypothèses : soit le système nerveux est prioritaire dans la captation de l'acide oléique, soit il est apte à synthétiser la totalité de l'acide oléique qui lui est nécessaire (Bourre et Dumont, 2003). En fait, le cerveau possède une stéaryl-désaturase active (Carreau *et al.*, 1979).

Les mécanismes de synthèse des acides gras saturés sont documentés depuis de nombreuses années (Pollet *et al.*, 1971 ; Bourre *et al.*, 1976 ; Knoll *et al.*, 1999). Ils ne sont plus l'objet de discussions, sauf le fait que l'acide lignocérique (C24:0) puisse être partiellement d'origine alimentaire (Bourre *et al.*, 1977 ; Singh *et al.*, 1984). Actuellement donc, l'intérêt de la connaissance du métabolisme des acides gras saturés et mono-insaturés trouve son application clinique dans les tentatives de traitement de l'adréno-leucodystrophie, en utilisant des huiles riches en acides gras mono-insaturés (dite « huile de Lorenzo ») qui, par compétition, diminuent la captation des acides gras saturés par le cerveau, réduisant d'autant leur accumulation toxique (Moser et Borel, 1995).

Il n'est pas exclu que les acides gras poly-insaturés soient réutilisés pour synthétiser des acides gras de toute nature, y compris saturés (Menard *et al.*, 1998) ; d'autant qu'une partie non négligeable des acides gras poly-insaturés alimentaires est oxydée, notamment pendant la grossesse (Yang *et al.*, 1994).

LE CHOLESTÉROL

Depuis l'utilisation des statines dans le traitement de l'hypercholestérolémie, le dogme de la totale synthèse du cholestérol cérébral par le parenchyme lui-même est remis en question. Une relation négative a été proposée entre le risque de maladie d'Alzheimer et le niveau de synthèse de cholestérol par les neurones. Le passage de statines à travers la barrière hémato-encéphalique induirait la réduction de la synthèse du cholestérol, et une diminution des peptides Abéta-amyloïdes (Simons *et al.*, 2001). En fait, pendant le développement cérébral, au moins en culture de cellules de rongeur, il semble que, la synthèse du cholestérol par les neurones diminue. Ces cellules importent du cholestérol des astrocytes, via les lipoprotéines. Les neurones

utilisent le cholestérol issu des cellules gliales pour élaborer leurs synapses (Claudepierre et Pfrieger, 2003).

LES MINÉRAUX

Les oligo-éléments sont présents en quantités variables mais toujours faibles ; toutefois leur importance physiologique ne peut être déduite de la simple estimation de leur concentration. Certains, comme l'iode et le cobalt, ne participent qu'à une seule fonction, mais tous contribuent directement à la structure et au fonctionnement cérébral. Ne pouvant pas tous les examiner, nous avons sélectionné le fer, le zinc, l'iode, le magnésium et le sélénium.

Le fer

De multiples symptômes ont été décrits comme consécutif à une carence en fer, même en l'absence d'anémie : apathie, somnolence, irritabilité, diminution d'attention, incapacité à se concentrer, perte de mémoire. Mais ces manifestations sont difficiles à interpréter du fait de leur caractère souvent subjectif. Le fer module le développement cérébral (Beard, 1999), et sa relation avec les performances cognitives est d'un intérêt très actuel (Brown, 2001). Le déficit en fer diminue d'une part l'approvisionnement en oxygène du cerveau, et d'autre part la production d'énergie.

En effet, la carence en fer diminue l'activité de la cytochrome c oxydase, une enzyme mitochondriale (De Deungria *et al.*, 2000). Le déficit en fer pendant l'embryogenèse altère ultérieurement le métabolisme des oligodendrocytes et la myélinisation (Morath et Maya-Proschel, 2002) ; mais tous les types cellulaires sont touchés. Les fonctions cognitives sont également altérées par ce déficit et le restent même après une supplémentation en fer (Kwik-Urbe *et al.*, 2000) et peuvent persister après 10 ans de traitement avec du fer (Lozoff *et al.*, 2000). Le transfert vers le fœtus du fer alimentaire est fonction de sa teneur dans les intestins de la mère (O'Brien *et al.*, 2003).

De même, l'anémie ferriprive de l'enfant est associée à des perturbations du développement des fonctions cognitives (Fraser *et al.*, 2000 ; Grantham-Mcgregor et Ani, 2001), y compris dans les pays occidentaux chez les enfants et les adolescents scolarisés ; il est du reste recommandé de rechercher une déficience en fer, même en l'absence d'anémie (Halterman *et al.*, 2001). À l'échelle de la santé publique, la distribution de biscuits enrichis en fer améliore les performances intellectuelles d'enfants de milieux défavorisés (Salina-Pielago *et al.*, 1998). La carence en fer se traduit même par des perturbations de l'électroencéphalogramme (Otero *et al.*, 1999). Le système dopaminergique serait particulièrement touché (Youdim et Yehuda, 2000).

Le fer alimentaire est présent sous deux formes : le fer héminique et le fer non héminique. Le fer héminique, incor-

poré dans la structure d'une molécule complexe d'« hème », entre dans la constitution de l'hémoglobine, de la myoglobine, et d'enzymes hémoprotéiques. Une molécule similaire a été découverte très récemment dans le cerveau (Trent *et al.*, 2001). Le fer non héminique est présent dans certaines enzymes et dans les formes de transport et de réserve du fer ; c'est sous cette forme qu'il existe dans le monde végétal. La physiologie humaine permet d'absorber 25 à 30 p. 100 du fer héminique, mais seulement 2 à 4 p. 100 de celui qui est présent dans les végétaux (minéral). En conséquence, l'organisme humain capte cent fois plus de fer dans cent grammes de l'aliment animal le plus riche en fer héminique, c'est-à-dire le boudin noir cuit (6 mg), que dans celui qui est le plus riche en fer dans le monde végétal, la lentille cuite (0,06 mg).

La bio-disponibilité du fer dans un aliment végétal est fonction de ce qui l'accompagne. Ainsi, par exemple, prise au cours d'un même repas, une tasse de thé (et, dans une moindre mesure, de café) divise par quatre la quantité de fer captée par l'organisme, tandis qu'un jus d'orange la double. Les protéines animales (de quelque origine, terrestre, maritime, aérienne) accroissent la captation du fer minéral ; en revanche, les protéines de soja la diminuent un peu. Or, en France, une étude épidémiologique récente (SU.VI.MAX) montre que le fer héminique ne représente que 11,1 p. 100 du fer chez les hommes et 10,4 p. 100 chez les femmes ; 93 p. 100 des femmes en âge de procréer ont des apports en fer inférieurs aux apports nutritionnels recommandés, 56,2 p. 100 consomment moins de 2/3 des apports nutritionnels conseillés (Galan *et al.*, 1998) ; 23 p. 100 ont une déplétion totale des réserves en fer, et 4,4 p. 100 ont une déficience suffisamment intense pour entraîner une anémie ferriprive. D'où une pléiade de difficultés et de pathologies. Chez les femmes ménopausées et chez les hommes, respectivement 45,3 p. 100 et 9,1 p. 100 ont des apports inférieurs aux ANC (Hercberg, 1998).

Le zinc

Il intervient dans le développement cognitif (Bhatnagar et Taneja, 2001) et participe aussi aux mécanismes de la perception du goût et à l'olfaction. Son déficit induit l'anosmie. Les récepteurs sensoriels et les régions du cerveau impliquées sont très riches en zinc (Chou *et al.*, 2001). Le zinc est présent dans la gustine (Thatcher *et al.*, 1998), molécule qui participe à la perception des goûts. Un véritable cercle vicieux peut se déclencher, il est hélas fréquemment rencontré chez les personnes malnutries ou âgées : la carence en zinc (due, notamment, à la diminution de la part des aliments carnés) entraîne une réduction de l'appréciation du goût. Les aliments paraissant alors insipides, ils ne sont donc plus consommés, faute de procurer du plaisir ; ce qui induit alors une aggravation de la carence.

À l'échelon cellulaire, le zinc intervient dans une multitude de mécanismes physiologiques, comme le déclenchement de la lecture du génome, la synthèse protéique, la

structure d'hormones peptidiques essentielles telles que l'insuline, la synthèse des acides gras poly-insaturés à longues chaînes carbonées (Cunnane et Yang, 1995), de ce fait, il module l'approvisionnement du cerveau. Le zinc intervient également directement dans les mécanismes biochimiques producteurs d'énergie en assurant l'utilisation efficace de l'oxygène, il participe à la protection contre les radicaux libres. Une fraction substantielle du zinc cérébral (10 à 15 p. 100) est présente dans les vésicules synaptiques de certains neurones glutamatergiques (Koh, 2001). Le déficit en zinc induit des altérations comportementales (Golub *et al.*, 1995). L'expérimentation animale montre clairement que sa carence (en particulier pendant la gestation) entraîne une diminution de neurones, et une réduction du volume du cerveau. Cependant, la supplémentation en zinc des femmes enceintes n'améliorerait pas les performances cognitives de leurs enfants (Tamura *et al.*, 2003).

Le zinc est très important dans le contrôle de la vision. Il intervient dans le métabolisme de la vitamine A, dans sa mobilisation hépatique (lieu de stockage), dans le fonctionnement des cellules de la rétine (les cônes et les bâtonnets) et dans l'intégrité du nerf optique.

Les huîtres constituent l'aliment le plus riche en zinc, dix fois plus que les aliments les plus riches qui leur succèdent : les fromages de type Comté, Beaufort et Maroilles, mais aussi le bifteck et les foies de volaille. Les légumes verts, les fruits, le sucre, les matières grasses et les boissons sont à peu près dépourvus de zinc.

L'iode

Il est directement impliqué dans le fonctionnement cérébral et l'intelligence. L'expression « crétin des Alpes » témoigne du retard mental provoqué chez les enfants par la carence en iode dans ces régions, notamment pendant la grossesse. Chez l'être humain, le seul rôle connu de l'iode est de participer à la composition des hormones thyroïdiennes. Celles-ci interviennent plus spécialement dans le processus de croissance et de développement de la plupart des organes, en particulier celui du cerveau. Or, l'hypertrophie thyroïdienne touche de nombreuses personnes en France (Barrère *et al.*, 2000), la prévalence du goitre (thyroïde palpable) y est de 11,3 p. 100 chez les hommes et de 14,4 p. 100 chez les femmes (Valeix *et al.*, 1999) ; selon les régions de l'hexagone, une iodurie inférieure à la moitié de la normale (c'est-à-dire inférieure à 5 $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$, pour une normale de 10) touche de 7,8 p. 100 à 22,7 p. 100 des hommes et 14,2 p. 100 à 30,2 p. 100 des femmes.

Le site internet de l'OMS souligne que le déficit en iode est la première maladie cérébrale mondiale qu'il soit possible de prévenir. Or, déclaré avec le goitre, il touche 740 millions d'êtres humains. A Islamabad, en 1994, une étude poussée a montré que 40 p. 100 des enfants scolarisés avaient un goitre. Or, au niveau global d'une population, le déficit en iode fait perdre, en moyenne, de 10 à 15 points de QI

(Delange, 2001). Dans certaines régions d'Inde, le crétinisme endémique touche 3,5 p. 100 de la population, 22 p. 100 des enfants de 10 à 12 ans ont un QI inférieur à 70 (Sankar *et al.*, 1994). La déficience en iode perturbe même les fonctions intellectuelles et neuro-motrices chez des personnes apparemment normales (Boyages *et al.*, 1989). Dans de nombreux pays, l'insuffisance de l'apport est aggravée par la consommation de végétaux riches en substances goitrogènes telles que les thioglucosides (genre Brassica) ou les cyanoglucosides (manioc, sorgho, maïs, patates douces etc.).

Aberration du législateur français, le sel utilisé dans les préparations de l'industrie agro-alimentaire est interdit d'iode. Or, comme le confirme le récent colloque de l'AFSSA, il représente 80 p. 100 du sel consommé ; certes les 20 p. 100 d'utilisation « ménagère » restant sont iodés, mais ils partent en bonne partie avec l'eau de cuisson. L'iode se trouve dans les fruits de mer, les poissons (mais pas tous), un peu dans le lait et les œufs (Bourre, 2003).

Le magnésium

Le capital magnésique (vingt-quatre grammes chez un adulte) se situe pour plus de la moitié dans l'os et pour un quart dans le muscle squelettique. Le reste se répartit dans l'ensemble de l'organisme, surtout dans le système nerveux. Son rôle est double, structural et métabolique. Il constitue un stabilisateur des divers compartiments cellulaires. Il intervient par ailleurs dans tous les grands métabolismes : oxydo-réductions, régulations ioniques. Il active environ 300 enzymes. Le magnésium participe à la formation puis à l'utilisation de l'ATP. De plus, la plupart des réactions enzymatiques dépendantes de l'ATP nécessitent la présence de magnésium, qu'elles concernent le métabolisme glucidique, lipidique, nucléique ou protidique. Le déficit magnésique concerne jusqu'à un cinquième de la population : 18 p. 100 des hommes et 23 p. 100 des femmes ont des apports inférieurs à 2/3 des ANC ; 77 p. 100 des femmes et 72 p. 100 des hommes ont des apports inférieurs aux ANC (Herberg, 1998 ; Galan *et al.*, 1997).

L'apport magnésique est généralement directement corrélié à l'apport calorique. En effet, la plupart des aliments riches en magnésium fournissent aussi un apport calorique élevé, tels le chocolat et les fruits secs. À titre de comparaison, il y a autant de magnésium dans cent soixante-dix grammes de chocolat au lait, que dans un litre de lait. Parmi les diverses sources possibles, le magnésium de l'eau ou celui du lait occupe une place de choix. Il faut noter que le lait est plus riche en magnésium que les eaux minérales magnésiées, où d'ailleurs sa biodisponibilité est excellente. Par ordre de décroissance en teneur de magnésium, on trouve les bulots, les moules, bigorneaux et les escargots (cinq fois plus riches que les huîtres), les haricots blancs, les noix, l'oseille et les lentilles, les épinards et les bettes (Bourre, 2003).

Le sélénium

Dans le cerveau, il n'est utilisé qu'à 15 p. 100 environ dans les glutathion-péroxydases, qui protège contre les effets des peroxydations. Le rôle des 85 p. 100 restants est encore à élucider. Il existe dans le cerveau une glutathion-péroxydase particulière, sensible à la vitamine E, qui protège directement les phospholipides membranaires (Bourre *et al.*, 2000). Le sélénium se trouve dans les cèpes, le thon, les moules et les huîtres, certains produits tripiers, les œufs et les poissons.

LES VITAMINES

Toutes les vitamines sont évidemment indispensables au fonctionnement normal du cerveau. Toutefois, certaines d'entre elles participent très étroitement au fonctionnement des neurones, et des autres cellules cérébrales. Il est même possible d'affecter à chaque vitamine une activité cognitive. Ainsi, la thiamine, la riboflavine, la niacine et les folates sont en relation avec un meilleur niveau d'abstraction ; la vitamine C permet de meilleures performances visuo-spatiales ; les vitamines B12, B6, A et E assurent une meilleure mémoire visuo-spatiale et des tests d'abstraction plus performants (La Rue *et al.*, 1997). Au cours du vieillissement, il a été calculé que le meilleur niveau intellectuel était obtenu avec des quantités quotidiennes égales ou supérieures à 150 mg pour la vitamine C (les ANC français sont de 110), 3 mg pour la vitamine B6 (les recommandations françaises sont de 5) et 3 mg pour la riboflavine (B2, les recommandations sont de 1,6) (Dror *et al.*, 1996).

Au cours du vieillissement, le stress oxydant est impliqué dans le déficit cognitif qui s'instaure au cours du vieillissement (Berr *et al.*, 2000) ; fort logiquement, les anti-oxydants protègent contre les per-oxydations (entre autres) et sont donc impliqués dans la prévention de la détérioration progressive de la mémoire (Perrig *et al.*, 1997). La consommation de fruits, de légumes, de vitamine E ne rend pas totalement compte de tous les effets favorables sur l'amélioration des performances cognitives (Mazaki *et al.*, 2000) ; on évoque donc d'autres anti-oxydants, parmi lesquels les poly-phénols. De nombreuses substances végétales pourraient être avantageuses (Youdim et Joseph, 2001). D'autant que les extraits de ginkgo-biloba ont par exemple montré quelque intérêt (Cohen-Salmon *et al.*, 1997 ; Christen, 2000).

La vitamine A intervient par exemple dans la synthèse des pigments visuels, le contrôle de la différenciation et de la prolifération des cellules cérébrales pendant la vie fœtale. La vitamine A et les rétinoïdes sont également impliqués dans la plasticité synaptique au niveau de l'hippocampe, suggérant leur rôle dans la mise en place et le maintien des fonctions cognitives (Etchamendy *et al.*, 2001). Le précurseur de la vitamine A, le bêta-carotène, contribue à la stabilisation des membranes biologiques. Enfin, la vitamine A et les caroténoïdes (parmi lesquels le

bêta-carotène, la provitamine A) participent avec d'autres micro-nutriments (notamment vitamines E et C, sélénium) à la protection du système nerveux contre les agressions par les radicaux libres ou par les formes actives de l'oxygène.

Les aliments d'origine animale fournissent directement la vitamine A, alors que ceux d'origine végétale contiennent un précurseur qui doit être transformé par le corps. La vitamine A d'origine animale est donc six fois plus efficace que la pro-vitamine A trouvée dans les végétaux. De ce fait, certains végétariens peuvent être carencés en vitamine A, s'ils ne consomment pas assez de fruits et légumes colorés. Le foie, le lait, le beurre, les œufs, certains fromages, les poissons sont riches en rétinol ; les légumes verts, carottes, tubercules colorés, fruits jaunes et oranges sont de bonnes sources de caroténoïdes. L'adjonction d'huile (insaturée si possible, évidemment) multiplie par au moins deux le passage du bêta-carotène de l'intestin vers l'organisme.

La vitamine B1, thiamine est particulièrement importante pour le cerveau, car elle permet l'utilisation du glucose et assure donc la production d'énergie. Sa carence est à l'origine du « beri-beri ». Après six jours de carence en vitamine B1, on observe des signes de lassitude, une efficacité intellectuelle qui diminue, une irritabilité, des crampes ; des anomalies à l'électrocardiogramme. Si la carence persiste, le patient se plaint de douleurs des extrémités des membres. Plus simplement, un statut limite en thiamine est associé chez les femmes à des problèmes d'humeur (Benton *et al.*, 1995) ; en tout état de cause cette vitamine module les performances cognitives (Eisinger, 1997), notamment chez les personnes âgées (Kanofsky, 1996).

La carence en vitamine B3 (PP ou niacine) fut dénommée « mal de la teste », témoignant de son effet psychiatrique ; et, accessoirement, du nom du village où vivaient les malades qui ont contribué à la première description de la maladie. La pelagre peut être la conséquence directe de la carence en cette vitamine, ou bien accompagner l'alcoolisme (Serdaru *et al.*, 1988). Mais, entre la déprime, conséquence du défaut de vitamine B1, et l'excitation provoquée par le déficit en B3, le juste équilibre ne peut être trouvé qu'avec la vitamine B2 (riboflavine). Cette vitamine assure l'utilisation harmonieuse des deux autres.

La concentration de la vitamine B6 (pyridoxine) est cent fois supérieure dans le cerveau que dans le sang. Elle participe, par exemple, à la synthèse de neuro-médiateurs ; les plus hautes teneurs en cette vitamine dans le sang sont en relation avec les meilleures performances de mémorisation (Riggs *et al.*, 1996).

Pendant la grossesse, le déficit en vitamine B9 (l'acide folique) provoque de redoutables anomalies lors de l'élaboration du système nerveux de l'enfant, qui peuvent être réduites de 85 p. 100 par la supplémentation systématique en folates (Moyers et Bayley, 2001). Chez les personnes âgées, sa carence diminue l'activité intellectuelle (Hassing *et al.*, 1999 ; Gottfries *et al.*, 2001) et affaiblit la mémoire (Wahlin *et al.*, 1996). Les aliments riches en folates sont le foie, l'œuf et un grand nombre de légumes verts (cresson, épinards, poireaux, lentille, asperge, brocolis, choux-

fleurs), le maïs et les pois chiches, les amandes et les châtaignes (Bourre, 2003).

Quant à la restriction en vitamine B12 (cobalamine) elle induit, en clinique humaine comme chez les modèles animaux, des troubles neurologiques, des perturbations psychiques, des altérations hématologiques. Les signes neurologiques, qui peuvent largement précéder les signes hématologiques sont des pertes de mémoire, des paresthésies des extrémités (douleurs). Le déficit en vitamine B12 pendant l'enfance provoque un retard de myélinisation (Lovblad *et al.*, 1997), et des dommages neurologiques, qui persistent (von Schlenck *et al.*, 1997), pouvant provoquer la cécité (Milea *et al.*, 2000). Il est évident que les populations végétaliennes (qui excluent tout aliment d'origine végétale) et même ovo-lacto-végétariennes (qui n'acceptent que les oeufs, le lait et les produits laitiers) sont à risque (Antony, 2003).

Observation de grande importance, les adolescents présentant un statut marginal en vitamine B12 développent des signes d'altérations cognitives (Louwman *et al.*, 2000). Les vitamines B9 et B12 sont efficaces quand elles sont employées simultanément chez la personne âgée (Wahlin *et al.*, 1996). En pratique, chez tout patient âgé présentant des troubles comportementaux un dosage de la vitamine B12 devrait être prescrit, car la supplémentation permet fréquemment d'améliorer le fonctionnement des fonctions liées au lobe frontal ainsi que le langage chez ceux qui ont des altérations cognitives (Eastley *et al.*, 2000). Une supplémentation en cobalamine améliore les fonctions cérébrales et cognitives des personnes âgées (Van Asselt *et al.*, 2001). Mais il existe une sorte de « fenêtre » d'efficacité du traitement par la vitamine B12, dès le début des signes cliniques (Abyad 2002). L'anémie pernicieuse est pourvoyeuse de démences associées évidemment à une carence en vitamine B12 (Larner *et al.*, 1999). En fait, le dosage de l'homocystéine plasmatique constitue un bon marqueur de la déficience en cobalamine et en folates chez les patients aux performances cognitives gravement altérées (Nilsson *et al.*, 2001).

Dans la nature, pratiquement aucun animal ni aucun végétal supérieur ne possède de matériel génétique permettant la synthèse de la vitamine B12. En effet, les cobalamines sont presque uniquement synthétisées par les microorganismes, bactéries et levures. Dans l'alimentation humaine, la vitamine B12 est exclusivement présente dans les aliments d'origine animale : viandes, œufs, crustacés, poissons, fromages (notamment à pâte pressée cuite), lait et dérivés (Bourre, 2003). La cobalamine élaborée cependant par quelques végétaux n'est que peu biodisponible (Dagnelie *et al.*, 1991), certaines algues semblant faire exception (Yamada *et al.*, 1999).

Les rôles de la vitamine C (acide ascorbique) sont multiples. L'acide ascorbique exerce aussi de subtiles influences sur l'élaboration et le fonctionnement du tissu nerveux. La biosynthèse de certains neurotransmetteurs (catécholamines, adrénaline et noradrénaline) requiert sa présence. À très fortes doses, du moins chez le rat, la vitamine C posséderait

même un effet anti-stress. Chez les personnes âgées, la consommation de vitamine C est associée à une moindre prévalence des altérations sévères des performances cognitives (Paleologos *et al.*, 1998). Le quotient intellectuel augmenterait de quatre unités lorsque la concentration plasmatique de vitamine C augmente de moitié (Southon *et al.*, 1994). Avec la vitamine C, les caroténoïdes pourraient amoindrir les pertes cognitives au cours du vieillissement (Berr, 2002).

La vitamine D fait actuellement l'objet de recherches actives au niveau de la structure et de la fonction du cerveau, elle-même ou certains analogues étant intéressants dans la prévention de quelques aspects de maladies neuro-dégénératives ou neuro-immunes (Garcion *et al.*, 2002). Elle protège les neurones de l'hippocampe (Langub *et al.*, 2001), et module le transport du glucose vers le cerveau (Stio *et al.*, 1993). Son intérêt dans les modèles de la sclérose en plaque fait l'objet d'investigations, suite aux résultats positifs obtenus, en particulier sur la durée et l'intensité des crises (Zittermann, 2003).

La vitamine E protège particulièrement contre le vieillissement, en particulier cérébral, en co-opération avec le sélénium, entre autres. L'alpha-tocophérol est en relation avec le niveau des fonctions cognitives (Schmidt *et al.*, 1998). Ce qui est appelé vitamine E est en réalité constitué d'un mélange de nombreuses substances, des tocotriénols et des tocophérols (alpha, bêta, gamma, delta). Mais seul l'alpha-d-tocophérol — et non pas le gamma-tocophérol — est biodisponible, et intégré dans les membranes biologiques du cerveau (Clément *et al.*, 1995). La carence en vitamine E altère le profil en acides gras poly-insaturés du cerveau (Clément et Bourre, 1993).

De ce fait, à composition équivalente en acides gras poly-insaturés, le choix devra se porter sur l'huile qui contient de l'alpha-tocophérol plutôt que sur celle contenant du gamma-tocophérol. En effet, tous les acides gras polyinsaturés sont absorbés par l'organisme ; mais, grâce à la première ils seront protégés dans les membranes biologiques par l'alpha-d-tocophérol, alors qu'avec la seconde ils ne le seront pas, car le gamma-tocophérol n'est pas capté par ces membranes. Toutefois, les rôles spécifiques du gamma-tocophérol font l'objet de recherches.

Globalement, à l'échelle moléculaire, les tocophérols jouent de nombreux rôles. Ils neutralisent en particulier les formes actives et toxiques de l'oxygène, ils annihilent les radicaux libres ; c'est-à-dire qu'ils protègent les acides gras insaturés contre les peroxydations, et contribuent ainsi à maintenir l'intégrité et la stabilité des structures cellulaires cérébrales. Ils agissent en phase lipidique et à très faible concentration (une molécule pour deux mille molécules d'acides gras environ) et s'intègrent dans un vaste système protecteur complexe et interactif, en coopération avec le bêta-carotène, la vitamine A, la vitamine C et diverses enzymes fonctionnant avec le sélénium, le cuivre, le zinc et le manganèse.

On trouve des tocophérols en très grande quantité dans certaines huiles végétales (notamment dans une variété

d'huile de tournesol, dénommé oléisol, qui produit une huile de composition voisine de l'olive), mais aussi dans les œufs, un peu dans la viande et les produits tripiers, sans négliger les végétaux tels que germes de céréales, légumes verts (salades, choux, épinards).

Très récemment, une association a été trouvée entre les teneurs cérébrales en vitamine K et en sphingolipides chez l'animal (Carrié *et al.*, 2004) ; par ailleurs, cette vitamine protège certaines structures de la rétine (segments internes et externes des photorécepteurs) au cours du vieillissement (Carrié *et al.*, 2003). Les confirmations sur l'homme restent à faire.

Les micro-nutriments non-indispensables

Il s'agit principalement de substances dont la principale qualité reconnue est une activité anti-oxydante. Leur site d'action serait principalement situé au niveau des cellules endothéliales des micro-vaisseaux cérébraux, c'est-à-dire au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Il s'agit d'un autre sujet que celui de cette revue. Les extraits du ginkgo sont intéressants (Clostre, 1999). D'une manière générale, le rôle des micro-nutriments antioxydants est probablement important dans le déroulement de la maladie d'Alzheimer (Christen, 2000). C'est dans ce cadre que se trouvent les poly-phénols du vin, qui sont réputés, avec l'alcool lui-même, préserver dans une certaine mesure contre la démence et la maladie d'Alzheimer (Orgogozo *et al.*, 1997 ; Lemeshow *et al.*, 1998).

Deux caroténoïdes non précurseurs de vitamine A, la lutéine et la zéaxanthine, trouvés dans nombre de végétaux, mais aussi dans le jaune de l'œuf, peuvent diminuer le risque de cataracte (de 20 p. 100) et de dégénérescence maculaire liée à l'âge (de 40 p. 100), car la rétine est particulièrement riche en ces molécules (Moeller *et al.*, 2000).

CONCLUSION

À une époque où le principe de précaution est mis en exergue, il reste anormal que l'on n'ait pas la prudence d'absorber les aliments les plus simples pour garantir au corps un approvisionnement satisfaisant en nutriment, afin d'assurer le bon fonctionnement du cerveau. En effet, une grande étude épidémiologique réalisée en France (SU.VI.MAX), montre qu'une fraction importante de la population française absorbe moins de 2/3 de la quantité proposée dans les apports nutritionnels conseillés (ANC) en nombre de minéraux et de vitamines (Tableau IV). Le monde des aliments fonctionnels (Bellisle *et al.*, 1998) (nouvelle dénomination des « aliments ») doit inclure dorénavant le cerveau comme cible. La sécurité alimentaire ne doit pas se cantonner au refus des toxiques et contaminant. La vraie sécurité alimentaire consiste à trouver dans les aliments ce qu'ils doivent contenir en éléments nutritifs (les nutriments), tout en faisant plaisir.

Tableau IV. – Pourcentages de personnes dont les apports se situent en dessous de 2/3 des apports nutritionnels conseillés (ANC).

Percent of volunteers whose intakes are below 2/3 of the french dietary allowances. Based on nutritional dietary allowance of 1992. 13,017 volunteers from all regions of France. Women: 35-60 years old, men: 45-60 years old.

	Femmes	Hommes
Vitamine E	38,0	18,7
Vitamine B1	25,8	18,1
Vitamine B2	7,1	5,6
Niacine (B3)	9,4	4,0
Vitamine B6	36,2	16,0
Folacine (B9)	20,6	8,3
Vitamine B12	2,7	0,6
Vitamine C	27,4	17,4
Calcium	16,4	8,2
Magnésium	19,0	nd
Fer	45,1	1,0

D'après Hercberg, SUVIMAX, résultats de 1998. ANC de 1992. 13 017 volontaires sur toute la France : femmes de 35 à 60 ans, hommes de 45 à 60 ans.

RÉFÉRENCES

- ABYAD A. (2002). Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. *J Nutr Health Aging*, 6: 254-260.
- ADAMS PB, LAWSON S, SANIGORSKI A, SINCLAIR AJ. (1996). Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. *Lipids*, 31: S157-S161.
- AGARWAL K, AGARWAL D, UPADHYAY S. (1995). Impact of chronic undernutrition on higher mental functions in Indian boys ages 10-12 years. *Acta Paediatr*, 84: 1357-1361.
- AGOSTONI C, TROJAN S, BELLU R, RIVA E, GIOVANNINI M. (1995). Neurodevelopmental quotient of healthy term infants at 4 months and feeding practice: the role of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Res*, 38: 262-266.
- AGOSTONI C, MARANGONI F, GIOVANNINI M, GALLI C, RIVA E. (2001). Prolonged breast-feeding (six months or more) and milk fat content at six months are associated with higher developmental scores at one year of age within a breast-fed population. *Adv Exp Med Biol*, 501: 137-141.
- AGOSTONI C, GIOVANNINI M. (2001). Cognitive and visual development: influence of differences in breast and formula fed infants. *Nutr Health*, 15: 183-188.
- AHMAD A, MURTHY M, GREINER RS, MORIGUCHI T, SALEM N. (2002). A decrease in cell size accompanies a loss of docosahexaenoate in the rat hippocampus. *Nutr Neurosci*, 5: 103-113.
- AID S, VANCASSEL S, POUJES-BALLIHAUT C, CHALON S, GUESNET P, LAVIALLE M. (2003). Effect of a diet-induced n-3 PUFA depletion on cholinergic parameters in the rat hippocampus. *J Lipid Res*, 44: 1545-1551.
- ALESSANDRI JM, GOUSTARD B, GUESNET P, DURAND G. (1998). 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*, 67: 377-385.
- ALESSANDRI JM, POUMES-BALLIHAUT C, LANGELIER B, PERRUCHOT MH, RAGUENEZ G, LAVIALLE M, GUESNET P. (2003). Incorporation of docosahexaenoic acid into nerve membrane phospholipids: bridging the gap between animals and cultured cells. *Am J Clin Nutr*, 78: 702-710.
- ANDERSON C, CHECKOWAY H, FRANKLIN GM, BERESFORD S, SMITH-WELLER T, SWANSON PD. (1999). Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods. *Mov Disord*, 14: 21-27.
- ANTONY AC. (2003). Vegetarianism and vitamin B-12 (cobalamin) deficiency. *Am J Clin Nutr*, 78: 3-6.
- ARVINDAKSHAN M, GHATE M, RANJEKAR PK, EVANS DR, MAHADIK SP. (2003). Supplementation with a combination of omega-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr Res*, 62: 195-204.
- ASSIES J, LIEVERSE R, VREKEN P, WANDERS RJ, DINGEMANS PM, LINSZEN DH. (2001). Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. *Biol Psychiatry*, 49: 510-522.
- AVRAHAM Y, HAO S, MENDELSON S, BERRY F. (2001). Tyrosine improve appetite, cognition, and exercise tolerance in activity anorexia. *Med Sci Sport Exerc*, 33: 2104-2110.
- BARBERGER-GATEAU P, LETENNEUR L, DESCHAMPS V, PERES K, DARTIGUES JF, RENAUD S. (2002). Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*, 325: 932-933.
- BATES D. (1988). Racially determined abnormal essential fatty acid and prostaglandin metabolism and food allergies linked to autoimmune, inflammatory, and psychiatric disorders among coastal British Columbia indians. *Med Hypotheses*, 25: 103-109.
- BATES D. (1990). Dietary lipids and multiple sclerosis. *Ups J Med Sci, Suppl* 48: 173-187.
- BEARD J. (1999). Iron deficiency and neural development: an update. *Arch Latinoam Nutr*, 49: 34S-39S.
- BARRÈRE X, VALEIX P, PREZIOSI P *et al.* (2000). Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clin Endocrinol*, 52: 273-278.
- BELLISLE F, BLUNDELL JE, DYE L *et al.* (1998). Functional food science and behaviour and psychological functions. *Br J Nutr*, 80: S173-S193.
- BELLISLE F, COUET C, DELARUE J *et al.* (2001). Glucides. Apports nutritionnels conseillés. Tec et Doc Lavoisier ; 82-98.
- BENRABH H, BOURRE JM, LEFAUCONNIER JM. (1995). Taurine transport at the blood-brain barrier: an in vivo brain perfusion study. *Brain Res*, 692: 57-65.
- BENTON D, HALLER J, FORDY J. (1995). Vitamin supplementation for 1 year improves mood. *Neuropsychobiology*, 32: 98-105.
- BENTON D, PARKER PY. (1998). Breakfast, blood glucose, and cognition. *Am J Clin Nutr*, 67: 772S-778S.
- BENTON D. (2001). The impact of the supply of glucose to the brain on mood and memory. *Nutr Rev*, 59: S20-S21.
- BENTON D, RUFFIN MP, LASSEL T *et al.* (2003). The delivery rate of dietary carbohydrates affects cognitive performance in both rats and humans. *Psychopharmacology*, 166: 86-90.
- BERR C, BALNASARD B, ARNAUD J, ROUSSEL AM, ALPEROVITCH A. (2000). Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. Étude du vieillissement artériel. *J Am Geriatr Soc*, 48: 1285-1291.
- BERR C. (2002). Oxidative stress and cognitive impairment in the elderly. *J Nutr Health Aging*, 6: 261-266.
- BHATNAGAR S, TANEJA S. (2001). Zinc and cognitive development. *Br J Nutr*, 85: S139-S145.
- BLUNDELL JE. (1986). Serotonin manipulations and the structure of feeding behaviour. *Appetite*, 7: 39-56.
- BOURRE JM, DAUDU O, BAUMANN N. (1976). Ontogenesis of three fatty acid synthesizing systems in cerebral microsomes: relation to myelinization. *Biochimie*, 58: 1277-1279.
- BOURRE JM, PATUREAU-JOUAS MY, DAUDU OL, BAUMANN NA. (1977). Lignoceric acid biosynthesis in the developing brain. Activities of mitochondrial acetyl-CoA-dependent synthesis and microsomal malonyl-CoA chain-elongating system in relation to myelination. Comparison between normal mouse and dysmyelinating mutants (quaking and jimpy). *Eur J Biochem*, 72: 41-47.
- BOURRE JM, FAIVRE A, DUMONT O *et al.* (1983). Effect of polyunsaturated fatty acids on fetal mouse brain cells in culture in a chemically defined medium. *J Neurochem*, 41: 1234-1242.
- BOURRE JM, PASCAL G, DURAND G, MASSON M, DUMONT O, PICIOTTI M. (1984). Alterations in the fatty acid composition of rat brain cells (neurons, astrocytes and oligodendrocytes) and of subcellular fractions (myelin and synaptosomes) induced by a diet devoided of (n-3) fatty acids. *J Neurochem*, 43: 342-348.
- BOURRE JM, BONNEL M, DUMONT O, PICIOTTI M, NALBONE G, LAFONT H. (1988). High dietary fish oil alters the brain polyunsaturated fatty acid composition. *Biochim Biophys Acta*, 960: 458-461.
- BOURRE JM, FRANÇOIS M, YOUYOU A *et al.* (1989a). The effects of dietary alpha-linolenic acid on the composition of nerve membranes, enzymatic activity, amplitude of electrophysiological parameters, resistance to poisons and performance of learning task in rat. *J Nutr*, 119: 1880-1892.
- BOURRE JM, DURAND G, PASCAL G, YOUYOU A. (1989b). Brain cell and tissue recovery in rats made deficient in n-3 fatty acids by alteration of dietary fat. *J Nutr*, 119: 15-22.
- BOURRE JM. (1990). La diététique du cerveau. *Éditions Odile Jacob*. (Paris) France. (1991).
- BOURRE JM, PICIOTTI M. (1992). Delta-6 desaturation of alpha-linolenic acid in brain and liver during development and aging in the mouse. *Neurosci Lett*, 141: 65-68.
- BOURRE JM, DUMONT O, PASCAL G, DURAND G. (1993). Dietary alpha-linolenic acid at 1.3 g/kg maintains maximal docosahexaenoic acid concentration in brain, heart and liver of adult rats. *J Nutr*, 123: 1313-1319.
- BOURRE JM, DINH L, BOITHIAS C, DUMONT O, PICIOTTI M, CUNNANE S. (1997a). Possible role of the choroid plexus in the supply of brain tissue with polyunsaturated fatty acids. *Neurosci Lett*, 224: 1-4.
- BOURRE JM, DUMONT O, CLÉMENT M, DURAND G. (1997b). Endogenous synthesis cannot compensate for absence of dietary oleic acid in rat. *J Nutr*, 127: 488-493.
- BOURRE JM, DURAND G, ERRE JP, ARAN JM. (1999). Changes in auditory brainstem responses in alpha-linolenic acid deficiency as a function of age in rat. *Audiology*, 38: 13-18.
- BOURRE JM, DUMONT O, CLÉMENT M, DINH L, DROY-LEFAIX M, CHRISTEN Y. (2000). Vitamin E deficiency has different effects on brain and liver phospholipid hydroperoxyde glutathione peroxidase activities in the rat. *Neurosci Lett*, 286: 87-90.
- BOURRE JM, DUMONT O. (2002). The administration of pig brain phospholipids versus soybean phospholipids in the diet during the period of brain development in the rat results in greater increments of brain docosahexaenoic acid. *Neurosci Lett*, 335: 129-133.
- BOURRE JM. (2003a). Diététique du cerveau : la nouvelle donne. *Éditions Odile Jacob*. (Paris) France.
- BOURRE JM. (2003b). Alimentation animale et valeur nutritionnelle induite sur les produits dérivés consommés par l'homme. Les lipides sont-ils principalement concernés ? *OCL*, 10: 405-424.
- BOURRE JM, DUMONT O. (2003). Dietary oleic acid not used during brain development and in adult in rat, in contrast with sciatic nerve. *Neurosci Lett*, 336: 180-184.
- BOURRE JM. (2004). Roles of unsaturated fatty acids (especially Omega-3) fatty acids in the brain at various ages and during aging. *J Nutr Health Aging*, 8: 163-174.
- BOUWSTRA H, DIJCK-BROUWER DA, WILDEMAN JA *et al.* (2003). Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the

- quality of general movements of healthy term infants. *Am J Clin Nutr*, 78: 313-318.
- BOYAGES S, COLLINS J, MABERLY G, JUPP J, MORRIS J, EASTMAN C. (1989). Iodine deficiency impairs intellectual and neuromotor development in apparently-normal persons. A study of rural inhabitants of north-central China. *Med J Aust*, 150: 676-682.
- BROADHURST CL, WANG Y, CRAWFORD MA, CUNNANE SC, PARKINGTON JE, SCHMIDT WF. (2002). Brain-specific lipids from marine, lacustrine, or terrestrial food resources: potential impact on early African Homo sapiens. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 131: 653-673.
- BROER S, BROOKES N. (2001). Transfer of glutamine between astrocytes and neurons. *J Neurochem*, 77: 705-719.
- BROWN D. (2001). Link between iron and youth cognitive skills? *J Am Diet Assoc*, 101: 1308-1309.
- BRUNNER J, PARHOFER KG, SCHWANDT P, BRONISCH T. (2002). Cholesterol, essential fatty acids, and suicide. *Pharmacopsychiatry*, 35: 1-5.
- CALDER PC. (1997). n-3 polyunsaturated fatty acids and cytokine production in health and disease. *Ann Nutr Metab*, 41: 203-234.
- CARLSON SE. (2001). Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Semin Neonatol*, 6: 437-449.
- CARREAU JP, DAUDU O, MAZLIAK P, BOURRE JM. (1979). Palmitoyl-CoA and stearyl-CoA desaturase in mouse brain microsomes during development in normal and neurological mutants (Quaking and Jimpy). *J Neurochem*, 32: 659-660.
- CARRIE I, CLEMENT M, DE JAVEL D, FRANCES H, BOURRE JM. (1999). Learning deficits in first generation OF1 mice deficient in (n-3) polyunsaturated fatty acids do not result from visual alteration. *Neurosci Lett*, 266: 69-72.
- CARRIE I, CLEMENT M, DE JAVEL D, FRANCES H, BOURRE JM. (2000a). Specific phospholipid fatty acid composition of brain regions in mice. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency and phospholipid supplementation. *J Lipid Res*, 41: 465-472.
- CARRIE I, CLEMENT M, DE JAVEL D, FRANCES H, BOURRE JM. (2000b). Phospholipid supplementation reverses behavioral and biochemical alterations induced by n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency in mice. *J Lipid Res*, 41: 473-480.
- CARRIE I, GUESNET P, BOURRE JM, FRANCES H. (2000c). Diets containing long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids affect behaviour differently during development than ageing in mice. *Br J Nutr*, 83: 439-447.
- CARRIE I, SMIRNOVA M, CLEMENT M, DE JAVEL D, FRANCES H, BOURRE JM. (2002). Docosahexaenoic acid-rich phospholipid supplementation: effect on behavior, learning ability, and retinal function in control and n-3 polyunsaturated fatty acid deficient old mice. *Nutr Neurosci*, 5: 43-52.
- CARRIE I, FERLAND G, OBIN, MS. (2003). Effects of long-term vitamin K (phyloquinone) intake on retina aging. *Nutr Neurosci*, 6: 351-359.
- CARRIE I, PORTOUKALIAN J, VICARETTI R, ROCHFORD J, POTVIN S, FERLAND G. (2004). Menaquinone-4 concentration is correlated with sphingolipid concentrations in rat brain. *J Nutr*, 134: 167-172.
- CATALAN J, MORIGUCHI T, SLOTNICK B, MURTHY M, GREINER RS, SALEM N. (2002). Cognitive deficits in docosahexaenoic acid-deficient rats. *Behav Neurosci*, 116: 1022-1031.
- CHALON S, VANCASSEL S, ZIMMER L, GUILLOTEAU D, DURAND G. (2001). Polyunsaturated fatty acids and central cerebral functions: focus on monoaminergic neurotransmission. *Lipids*, 36: 937-944.
- CHAMPEIL-POTOKAR G, DENIS I, GOUSTARD-LANGELIER B, ALESSANDRI JM, GUESNET P, LAVIALLE M. (2004). Astrocytes in culture require docosahexaenoic acid to restore the n-3/n-6 polyunsaturated fatty acid balance in their membrane phospholipids. *J Neurosci Res*, 75: 96-106.
- CHEN H, ZHANG SM, HERNAN MA, WILLETT WC, ASCHERIO A. (2003). Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol*, 157: 1007-1014.
- CHIU CC, HUANG SY, SHEN WW, SU KP. (2003). Omega-3 fatty acids for depression in pregnancy. *Am J Psychiatry*, 160: 385.
- CHOI YH, CHANG N, FLETCHER PJ, ANDERSON GH. (2000). Dietary protein content affects the profiles of extracellular amino acids in the medial preoptic area of freely moving rats. *Life Sci*, 66: 1105-1118.
- CHOU H, CHIEN C, HUANG H, LU K. (2001). Effects of zinc deficiency on the vallate papillae and taste buds in rats. *J Formos Med Assoc*, 100: 326-335.
- CHRISTEN Y. (2000). Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*, 71: 621S-629S.
- CHRISTENSEN MM, HOY CE. (1997). Early dietary intervention with structured triacylglycerols containing docosahexaenoic acid. Effect on brain, liver, and adipose tissue lipids. *Lipids*, 32: 185-191.
- CHUGANI HT. (1998). A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev Med*, 27: 184-188.
- CLAUDEPIERRE T, PFRIEGER FW. (2003). New aspects of cholesterol in the central nervous system. *Med Sci (Paris)*, 19: 601-605.
- CLEMENT M, BOURRE JM. (1993). Alteration of brain and liver microsomal polyunsaturated fatty acids following dietary vitamin E deficiency. *Neurosci Lett*, 164: 163-166.
- CLEMENT M, DINH L, BOURRE JM. (1995). Uptake of dietary RRR-alpha and RRR-gamma-tocopherol by nervous tissues, liver and muscle in vitamin-E-deficient rats. *Biochim Biophys Acta*, 1256: 175-180.
- CLOSTRE F. (1999). [Ginkgo biloba extract (EGb 761). State of knowledge in the dawn of the year 2000]. *Ann Pharm Fr*, 57: S8-S88.
- COHEN-SALMON C, VENAULT P, MARTIN B *et al.* (1997). Effects of ginkgo biloba extract (Egb 761) on learning and possible actions on aging. *J Physiol Paris*, 91: 291-300.
- COLIN A, REGGERS J, CASTRONOVO V, ANSSEAU M. (2003). Lipids, depression and suicide. *Encephale*, 29: 49-58.
- COMBE N, BOUÉ C. (2001). Apports alimentaires en acide linoléique et alpha-linolénique d'une population d'Aquitaine. *OCL*, 8: 118-121.
- CONQUER JA, TIERNEY MC, ZECEVIC J, BETTGER WJ, FISHER RH. (2000). Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids*, 35: 1305-1312.
- CONTRERAS MA, GREINER RS, CHANG MC, MYERS CS, SALEM N, RAPOPORT SI. (2000). Nutritional deprivation of alpha-linolenic acid decreases but does not abolish turnover and availability of unacylated docosahexaenoic acid and docosahexaenoyl-CoA in rat brain. *J Neurochem*, 75: 2392-2400.
- CRASTES DE PAULET A, BABIN F, BILLEAUD C, BOUGLÉ D, SARDA P, MENDY F. (1994). Effets biologiques, chez le prématuré, d'une supplémentation des formules lactées en acide alpha-linolénique : une étude multicentrique. *Bull Acad Natle Med*, 178: 267-278.
- CRAWFORD M, BLOOM M, CUNNANE S *et al.* (2001). Docosahexaenoic acid and cerebral evolution. *World Rev Nur Diet*, 88: 6-17.
- CRAWFORD MA, GOLFETTO I, GHEBREMESKEL K *et al.* (2003). The potential role for arachidonic and docosahexaenoic acids in protection against some central nervous system injuries in preterm infants. *Lipids*, 38: 303-315.
- CUNNANE SC, YANG J. (1995). Zinc deficiency impairs whole-body accumulation of polyunsaturates and increases the utilization of [1-14C]linoleate for de novo lipid synthesis in pregnant rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 73: 1246-1252.
- CUNNANE SC, FRANCESCUTTI V, BRENNAN JT, CRAWFORD MA. (2000). Breast-fed infants achieve a higher rate of brain and whole body docosahexaenoate accumulation than formula-fed infants not consuming dietary docosahexaenoate. *Lipids*, 35: 105-111.
- CUNNANE SC, NADEAU CR, LIKHODII, SS. (2001). NMR and isotope ratio mass spectrometry studies of in vivo uptake and metabolism of polyunsaturates by the developing rat brain. *J Mol Neurosci*, 16: 173-180.

- CUNNANE SC, RYAN MA, NADEAU CR, BAZINET RP, MUSA-VELOSO K, McCLOY U. (2003). Why is carbon from some polyunsaturates extensively recycled into lipid synthesis? *Lipids*, 38: 477-484.
- DAGNELIE P, VAN STAVEREN W, VAN DEN BERG H. (1991). Vitamin B-12 from algae appears not to be bioavailable. *Am J Clin Nutr*, 53: 695-697.
- DEFEUDIS FV, DRIEU K. (2000). Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets*, 1: 25-58.
- DELANGE F. (2001). Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J*, 77: 217-220.
- DE LA PRESA O, INNIS SM. (1999). 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*, 129: 2088-2093.
- DE DEUNGRIA M, RAO R, WOBKEN J, LUCIANA M, NELSON C, GEORGIEFF M. (2000). Perinatal iron deficiency decreases cytochrome c oxidase activity in selected regions of neonatal rat brain. *Pediatr Res*, 48: 169-176.
- DE VRIESE SR, CHRISTOPHE AB, MAES M. (2003). 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*, 73: 3181-3187.
- DI BIASE A, SALVATI S. (1997). Exogenous lipids in myelination and myelination. *Kaohsiung J Med Sci*, 13: 19-29.
- DONOHUE RT, BENTON D. (1999). Cognitive functioning is susceptible to the level of blood glucose. *Psychopharmacology*, 145: 378-385.
- DROR Y, STERN F, NEMESH L, HART J, GRINBLAT J. (1996). Estimation of vitamin needs, riboflavin, vitamin B6 and ascorbic acid, according to blood parameters and functional-cognitive and emotional indices in a selected well-established group of elderly in a home for aged in the Israel. *J Am Al Nutr*, 15: 481-488.
- DURMAZ S, KARAGOL U, DEDA G, ONAL M. (1999). Brainstem auditory and visual evoked potentials in children with protein-energy malnutrition. *Pediatr Int*, 41: 615-619.
- EASTLEY R, WILCOCK G, BUCKS R. (2000). Vitamin B12 deficiency in dementia and cognitive impairment: the effects of treatment on neuropsychological functions. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15: 226-233.
- EDWARDS R, PEET M, SHAY J, HORROBIN D. (1998). Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord*, 48: 149-155.
- EISINGER J. (1997). Thiamin and cognitive impairment. *J Am Al Nutr*, 16: 96-98.
- EMSLEY R, MYBURGH C, OOSTHUIZEN P, VAN RENSBURG SJ. (2002). Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159: 1596-1598.
- ENGELHART MJ, GEERLINGS MI, RUITENBERG A *et al.* (2002). Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam Study. *Neurology*, 59: 1915-1921.
- ETCHAMENDY N, ENDERLIN V, MARIGHETTO A, VOUMBA R, PALLET V, JAFFARD R, HIGUERET P. (2001). Alleviation of a selective age-related relational memory deficit in mice by pharmacologically induced normalization of brain retinoid signaling. *J Neurosci*, 15: 6423-6429.
- EVANS ML, PERNET A, LOMAS J, JONES J, AMIEL SA. (2000). Delay in onset of awareness of acute hypoglycemia and of restoration of cognitive performance during recovery. *Diabetes Care*, 23: 893-897.
- FENTON WS, HIBBELN J, KNABLE M. (2000). Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 47: 8-21.
- FENTON WS, DICKERSON F, BORONOW J, HIBBELN JR, KNABLE M. (2001). A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158: 2071-2074.
- FISCHER K, COLOMBANI PC, LANGHANS W, WENK C. (2001). Cognitive performance and its relationship with postprandial metabolic changes after ingestion of different macronutrients in the morning. *Br J Nutr*, 85: 393-405.
- FORSYTH JS., WILLATTS P, AGOSTONI C, BISSENDEN J., CASAER P, BOEHM G. (2003). Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ*, 326: 953.
- FRANCES H, COUDEREAU JP, SANDOUK P, CLEMENT M, MONIER C, BOURRE JM. (1996a). Influence of a dietary alpha-linolenic acid deficiency on learning in the Morris water maze and on the effects of morphine. *Eur J Pharmacol*, 298: 217-225.
- FRANCES H, MONIER C, CLEMENT M, LECORSIER A, DEBRAY M, BOURRE JM. (1996b). Effect of dietary alpha-linolenic acid deficiency on habituation. *Life Sci*, 58: 1805-1816.
- FRANCES H, DRAI P, SMIRNOVA M, CARRIÉ I, DEBRAY M, BOURRE JM. (2000). Nutritional (n-3) polyunsaturated fatty acids influence the behavioral responses to positive events in mice. *Neurosci Lett*, 285: 223-227.
- FRASER D, SHAHAR D, SHAI I, VARDI H, BILENKO N. (2000). Negev nutritional studies: nutritional deficiencies in young and elderly populations. *Public Health Rev*, 28: 31-46.
- FREEMAN MP. (2000). Omega-3 fatty acids in psychiatry: a review. *Ann Clin Psychiatry*, 12: 159-165.
- FUGH-BERMAN A, COTT JM. (1999). Dietary supplements and natural products as psychotherapeutic agents. *Psychosom Med*, 61: 712-728.
- GALAN P, PREZIOSI P, DURLACH V *et al.* (1997). Dietary magnesium intake in a French adult population. *Magnes Res*, 10: 321-328.
- GALAN P, YOON HC, PREZIOSI P *et al.* (1998). Determining factors in the iron status of adult women in the SUVIMAX study. *Eur J Clin Nutr*, 52: 383-388.
- GALLI C, WHITE HB, PAOLETTI R. (1971). Lipid alterations and their reversion in the central nervous system of growing rats deficient in essential fatty acids. *Lipids*, 6: 378-387.
- GARCION E, WION-BARBOT N, MONTERO-MENEI CN, BERGER F, WION D. (2002). New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*, 13: 100-105.
- GERBI A, ZEROUGA M, DEBRAY M, DURAND G, CHANEZ C, BOURRE JM. (1993). Effect of dietary alpha-linolenic acid on functional characteristic of Na⁺/K⁺-ATPase isoenzymes in whole brain membranes of weaned rats. *Biochim Biophys Acta*, 1165: 291-298.
- GERBI A, ZEROUGA M, DEBRAY M, DURAND G, CHANEZ C, BOURRE JM. (1994). Effect of fish oil diet on fatty acid composition of phospholipids of brain membranes and on kinetic properties of Na⁺/K⁺-ATPase isoenzymes of weaned and adult rats. *J Neurochem*, 62: 1560-1569.
- GHEBREMESKEL K, LEIGHFIELD M, LEAF A, COSTELOE K, CRAWFORD M. (1995). Fatty acid composition of plasma and red cell phospholipids of preterm babies fed on breast milk and formulae. *Eur J Pediatr*, 154: 46-52.
- GHEBREMESKEL K, CRAWFORD MA, LOWY C *et al.* (2000). Arachidonic and docosahexaenoic acids are strongly associated in maternal and neonatal blood. *Eur J Clin Nutr*, 54: 50-56.
- GIBSON R, CHEN W, MAKRIDES M. (2001). Randomized trials with polyunsaturated fatty acid interventions in preterm and term infants: functional and clinical outcomes. *Lipids*, 36: 873-883.
- GOLIGHTLY KL, LLOYD JA, HOBSON JE, GALLAGHER P, MERCER G, YOUNG AH. (2001). Acute tryptophan depletion in schizophrenia. *Psychol Med*, 31: 75-84.
- GOLUB M, KEEN C, GERSHWIN M, HENDRICKX A. (1995). Developmental zinc deficiency and behaviour. *J Nutr*, 125: 2263S-2271S.
- GOTTFRIES J, BLENNOW K, LEHMANN M, REGLAND B, GOTTFRIES C. (2001). One-carbon metabolism and other biochemical correlates of cognitive impairment as visualized by principal component analysis. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 14: 109-114.

- GRANDGIRARD A, BOURRE JM, JULLIARD F, HOMAYOUN P, DUMONT O, PICIOTTI M, SEBEDIA JL. (1994). Incorporation of trans long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in rat brain structures and retina. *Lipids*, 29: 251-258.
- GRANTHAM-MCGREGOR S, ANI C. (2001). A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr*, 131: 649S-666S.
- GREENWOOD CE, KAPLAN RJ, HEBBLETHWAITE S, JENKINS DJ. (2003). Carbohydrate-induced memory impairment in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26: 1961-1966.
- GUESNET P, ANTOINE JM, ROCHETTE DE LEMPEDES JB, GALENT A, DURAND G. (1993). Polyunsaturated fatty acid composition of human milk in France: changes during the course of lactation and regional differences. *Eur J Clin Nutr*, 47: 700-710.
- GUESNET P, PUGO-GUNSAM P, MAURAGE C *et al.* (1999). Blood lipid concentrations of docosahexaenoic and arachidonic acids at birth determine their relative postnatal changes in term infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr*, 70: 292-298.
- GUYONNET S, NOURHASHEMI F, OUSSET PJ, RIVIERE D, ALBAREDE JL, VELLAS B. (1999). [Alzheimer's disease and nutrition]. *Rev Neurol (Paris)*, 155: 343-349.
- HALFORD J, BLUNDELL J. (2000). Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. *Ann Med*, 32: 222-232.
- HALS J, BJERVE KS, NILSEN H, SVALASTOG AG, EK J. (2000). Essential fatty acids in the nutrition of severely neurologically disabled children. *Br J Nutr*, 83: 219-225.
- HALTERMAN J, KACZOROWSKI J, ALIGNE C, AUINGER P, SZILAGYI P. (2001). Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics*, 107: 1381-1386.
- HAMAZAKI T, SAWAZAKI S, ITOMURA M *et al.* (1996). The effect of docosahexaenoic acid on aggression in young adults. A placebo-controlled double-blind study. *J Clin Invest*, 97: 1129-1133.
- HAMAZAKI T, ITOMURA M, SAWAZAKI S, NAGAO Y. (2000). Anti-stress effects of DHA. *Biofactors*, 13: 41-45.
- HAMON M, BOURGOIN S, ARTAUD F, EL MESTIKAWY S. (1981). The respective roles of tryptophan uptake and tryptophan hydroxylase in the regulation of serotonin synthesis in the central nervous system. *J Physiol (Paris)*, 77: 269-279.
- HASSING L, WAHLIN A, WINBLAD B, BACKMAN L. (1999). Further evidence on the effects of vitamin B12 and folate levels on episodic memory functioning: a population-based study of healthy very old adults. *Biol Psychiatry*, 45: 1472-1480.
- HAUBNER LY, STOCKARD JE, SASTE MD *et al.* (2002). Maternal dietary docosahexaenoic acid content affects the rat pup auditory system. *Brain Res Bull*, 58: 1-5.
- HEISS WD, PAWLIK G, HERHOLZ K, WAGNER R, WIENHARD K. (1985). Regional cerebral glucose metabolism in man during wakefulness, sleep, and dreaming. *Brain Res*, 327: 362-366.
- HELLAND IB, SMITH L, SAAREM K, SAUGSTAD OD, DREVON CA. (2003). Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*, 111: E39-E44.
- HERCBERG S. (1998). Rapport de bilan à 4 ans. Les apports en vitamines et minéraux. SU.VI.MAX. p. 24. Statut en magnésium. p. 28.
- HERNANDEZ-RODRIGUEZ J, MANJARREZ-GUTIERREZ G. (2001). Macronutrients and neurotransmitter formation during brain development. *Nutr Rev*, 59: S49-S57.
- HEUDE B, DUCIMETIERE P, BERR C. (2003). Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes – The EVA Study. *Am J Clin Nutr*, 77: 803-808.
- HIBBELN JR, SALEM N. (1995). Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: when cholesterol does not satisfy. *Am J Clin Nutr*, 62: 1-9.
- HIBBELN JR. (2002). Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis. *J Affect Disord*, 69: 15-29.
- HIBBELN JR, MAKINO KK, MARTIN CE, DICKERSON F, BORONOW J, FENTON W S. (2003). Smoking, gender, and dietary influences on erythrocyte essential fatty acid composition among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Biol Psychiatry*, 53: 431-441.
- HOFFMAN DR, BIRCH EE, CASTANEDA YS, FAWCETT SL, WHEATON DH, BIRCH DG, UAUY R. (2003). Visual function in breast-fed term infants weaned to formula with or without long-chain polyunsaturates at 4 to 6 months: a randomized clinical trial. *J Pediatr*, 142: 669-677.
- HOMAYOUN P, DURAND G, PASCAL G, BOURRE JM. (1988). Alteration in fatty acid composition of adult rat brain capillaries and choroid plexus induced by a diet deficient in n-3 fatty acids: slow recovery after substitution with a nondeficient diet. *J Neurochem*, 51: 45-48.
- HORROBIN DF. (1998). Schizophrenia: the illness that made us human. *Med Hypotheses*, 50: 269-288.
- HOYER S, LANNERT H, NOLDNER M, CHATTERJEE SS. (1999). Damaged neuronal energy metabolism and behavior are improved by Ginkgo biloba extract (EGb 761). *J Neural Transm*, 106: 1171-1188.
- HUNG MC, SHIBASAKI K, YOSHIDA R, SATO M, IMAIZUMI K. (2001). Learning behaviour and cerebral protein kinase C, antioxidant status, lipid composition in senescence-accelerated mouse: influence of a phosphatidylcholine-vitamin B12 diet. *Br J Nutr*, 86: 163-171.
- IKEMOTO A, NITTA A, FURUKAWA S, OHISHI M, NAKAMURA A, FUJII Y, OKUYAMA H. (2000). Dietary n-3 fatty acid deficiency decreases nerve growth factor content in rat hippocampus. *Neurosci Lett*, 285: 99-102.
- IRIBARREN C, MARKOVITZ JH, JACOBS DR, SCHREINER PJ, DAVIGLUS M, HIBBELN JR. (2004). Dietary intake of n-3, n-6 fatty acids and fish: Relationship with hostility in young adults-the CARDIA study. *Eur J Clin Nutr*, 58: 24-31.
- JIMERSON DC, LESEM MD, KAYE WH, BREWERTON TD. (1992). Low serotonin and dopamine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid from bulimic patients with frequent binge episodes. *Arch Gen Psychiatry*, 49: 132-138.
- KALMUN S, LAUNER LJ, OTT A, WITTEMAN JC, HOFMAN A, BRETLEER MM. (1997). Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol*, 42: 776-782.
- KANNAN R, KUHNENKAMP JF, OOKHTENS M, KAPLOWITZ N. (1992). Transport of glutathione at blood-brain barrier of the rat: inhibition by glutathione analogs and age-dependence. *J Pharmacol Exp Ther*, 263: 964-970.
- KANOFSKY J. (1996). Thiamin status and cognitive impairment in the elderly. *J Am Al Nutr*, 15: 197-198.
- KAPLAN R, GREENWOOD C, WINOCUR G, WOLEVER T. (2000). Cognitive performance is associated with glucose regulation in healthy elderly persons and can be enhanced with glucose and dietary carbohydrates. *Am J Clin Nutr*, 72: 825-836.
- KAPLAN RJ, GREENWOOD CE, WINOCUR G, WOLEVER TM. (2001). Dietary protein, carbohydrate, and fat enhance memory performance in the healthy elderly. *Am J Clin Nutr*, 74: 687-693.
- KEHOE P, MALLINSON K, BRONZINO J, MCCORMICK C. (2001). Effects of prenatal protein malnutrition and neonatal stress on CNS responsiveness. *Brain Res Dev*, 14: 23-31.
- KIDD PM. (1999). A review of nutrients and botanicals in the integrative management of cognitive dysfunction. *Altern Med Rev*, 4: 144-161.
- KIDO Y, TAMAI I, UCHINO H, SUZUKI F, SAI Y, TSUJI A. (2001). Molecular and functional identification of large neutral amino acid transporters LAT1 and LAT2 and their pharmacological relevance at the blood-brain barrier. *J Pharm Pharmacol*, 53: 497-503.
- KNOLL A, SARGUEIL F, SALLES J, GARBAY B, LUCET-LEVANNIER K, CASAGNE C. (1999). Hydroxyacyl-CoA dehydrase and trans-2,3-enoyl-CoA reductase activities are consistent with long-chain

- fatty acid accumulation during rat brain development. *Neurosci Lett*, 263: 5-8.
- KNOTT V, MESSIER C, MAHONEY C, GAGNON M. (2001). Glucose and glucoregulatory modulation of memory scanning, event-related potentials and EEG in elderly subjects. *Neuropsychobiology*, 44: 156-166.
- KODAS E, VANCASSEL S, LEJEUNE B, GUILLOTEAU D, CHALON S. (2002a). Reversibility of n-3 fatty acid deficiency-induced changes in dopaminergic neurotransmission in rats: critical role of developmental stage. *J Lipid Res*, 43: 1209-1219.
- KODAS E, PAGE G, ZIMMER L, VANCASSEL S, GUILLOTEAU D, DURAND G, CHALON S. (2002b). Neither the density nor function of striatal dopamine transporters were influenced by chronic n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency in rodents. *Neurosci Lett*, 321: 95-99.
- KOH JY. (2001). Zinc and disease of the brain. *Mol Neurobiol*, 24: 99-106.
- KWIK-URIBE C, GOLUB M, KEEN C. (2000). Chronic marginal iron intakes during early development in mice alter brain iron concentrations and behavior despite postnatal iron supplementation. *J Nutr*, 130: 2040-2048.
- LANGUB MC, HERMAN JP, MALLUCHE HH, KOSZEWSKI NJ. (2001). Evidence of functional vitamin D receptors in rat hippocampus. *Neuroscience*, 104: 49-56.
- LARNER AJ, JANSSEN JC, CIPOLOTTI L, ROSSOR MN. (1999). Cognitive profile in dementia associated with vitamin B12 deficiency due to pernicious anaemia. *J Neurol*, 246: 317-319.
- LA RUE A, KOEHLER K, WAYNE S, CHIULLI S, HAALAND K, GARRY P. (1997). Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6 years reassessment. *Am J Clin Nutr*, 65: 20-29.
- LAUGHARNE JD, MELLOR JE, PEET M. (1996). Fatty acids and schizophrenia. *Lipids*, 31: S163-S165.
- LAURIN D, VERREAULT R, LINDSAY J, DEWAILLY E, HOLUB BJ. (2003). Omega-3 fatty acids and risk of cognitive impairment and dementia. *J Alzheimers Dis*, 5: 315-322.
- LEGRAND P, BOURRE JM, DESCOMPS B, DURAND G, RENAUD S. (2001). Lipides Apports nutritionnels conseillés. Tec et Doc Lavoisier, 62-82.
- LEMESHOW S, LETENNEUR L, DARTIGUES JF, LAFONT S, ORGOGOZO JM, COMMENGES D. (1998). Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: the association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. *Personnes Ages Quid. Am J Epidemiol*, 148: 298-306.
- LIM S, SUZUKI H. (2001). Changes in maze behavior of mice occur after sufficient accumulation of docosahexaenoic acid in brain. *J Nutr*, 131: 319-324.
- LOMBARD CB. (2000). What is the role of food in preventing depression and improving mood, performance and cognitive function? *Med J Aust*, 173: S104-S105.
- LOVLAD K, RAMELLI G, REMONDA L, NIRKKO A, OZDOBA C, SCHROTH G. (1997). Retardation of myelination du dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol*, 27: 155-158.
- LOZOFF B, JIMENEZ E, HAGEN J, MOLLEN E, WOLF A. (2000). Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics*, 105: E51.
- LOUWMAN M, VAN DUSSELDORP M, VAN DER VIJVER F *et al.* (2000). Signs of impaired cognitive function in adolescents with marginal cobalamin status. *Am J Clin Nutr*, 72: 762-769.
- LUDWIG D, MAJZOUB J, AL-ZAHIRANI A, DALLAL G, BLANCO I, ROBERTS S. (1999). High glycemic index foods, overeating, and obesity. *Pediatrics*, 103: E26.
- MAES M, CHRISTOPHE A, DELANGHE J, ALTAMURA C, NEELS H, MELTZER HY. (1999). Lowered omega3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients. *Psychiatry Res*, 85: 275-291.
- MENAY EC, FRIES TM, GOLD PE. (2000). Decreases in rat extracellular hippocampal glucose concentration associated with cognitive demand during a spatial task. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 2881-2885.
- MAIDMENT ID. (2000). Are fish oils an effective therapy in mental illness--an analysis of the data. *Acta Psychiatr Scand*, 102: 3-11.
- MAKRIDES M, NEUMANN M, BYARD R, SIMMER K, GIBSON R. (1994). Fatty acid composition of brain, retina and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr*, 60: 189-194.
- MAKRIDES M, NEUMANN M, SIMMER K, PATER J, GIBSON R. (1995). Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet*, 345: 1463-1468.
- MAMALAKIS G, TORNARITIS M, KAFATOS A. (2002). Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 67: 311-318.
- MARANGELL LB, MARTINEZ JM, ZBOYAN HA, KERTZ B, KIM HF, PURYEAR LJ. (2003). A double-blind, placebo-controlled study of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry*, 160: 996-998.
- MARCAUD V, DEFONTAINES B, JUNG P, DEGOS CF. (2002). Maladie de Refsum avec 35 ans de recul. *Rev Neurol (Paris)*, 158: 225-229.
- MARTINEZ M. (2001). Restoring the DHA levels in the brains of Zellweger patients. *J Mol Neurosci*, 16: 309-316.
- MASAKI K, LOSONCZY K, IZMIRLIAN G *et al.* (2000). Association of vitamin E and C supplement use with cognitive function and dementia in elderly men. *Neurology*, 54: 1265-1272.
- MAURAGE C, GUESNET P, PINAULT M, ROCHETTE L, DURAND G, ANTOINE J, COUET C. (1998). Effect of two types of fish oil supplementation on plasma and erythrocyte phospholipids in formula-fed term infants. *Biol Neonate*, 74: 416-429.
- MENAGE P, CARREAU V, TOURBAH A *et al.* (1993). Symptomatic heterozygotic adrenoleukodystrophy in adults. 10 cases. *Rev Neurol (Paris)*, 149: 445-454.
- MENARD CR, GOODMAN KJ, CORSO TN, BRENNAN JT, CUNNANE SC. (1998). Recycling of carbon into lipids synthesized de novo is a quantitatively important pathway of alpha-[U-13C]linolenate utilization in the developing rat brain. *J Neurochem*, 71: 2151-2158.
- MESSIER C, PIERRE J, DESROCHERS A, GRAVEL M. (1998). Dose-dependent action of glucose on memory processes in women: effect on serial position and recall priority. *Brain Res Cogn Brain Res*, 7: 221-233.
- MESSIER C, DESROCHERS A, GAGNON M. (1999). Effect of glucose, glucose regulation, and word imagery value on human memory. *Behav Neurosci*, 113: 431-438.
- METZGER MM. (2000). Glucose enhancement of a facial recognition task in young adults. *Physiol Behav*, 68: 549-553.
- MILEA D, CASSOUX N, LEHOANG P. (2000). Blindness in a strict vegan. *N Engl J Med*, 342: 897-898.
- MISCHOULON D, FAVA M. (2000). Docosahexanoic acid and omega-3 fatty acids in depression. *Psychiatr Clin North Am*, 23: 785-794.
- MOELLER SM, JACQUES PF, BLUMBERG JB. (2000). The potential role of dietary xanthophylls in cataract and age-related macular degeneration. *J Am Assoc Nutr*, 19: 522S-527S.
- MORATH DJ, MAYER-PROSCHEL M. (2002). Iron deficiency during embryogenesis and consequences for oligodendrocyte generation in vivo. *Dev Neurosci*, 24: 197-207.
- MORRIS MC, EVANS DA, BIENIAS JL *et al.* (2003). Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 60: 194-200.
- MOSER HW, BOREL J. (1995). Dietary management of X-linked adrenoleukodystrophy. *Annu Rev Nutr*, 15: 379-397.
- MOYERS M, BAYLEY L. (2001). Fetal malformations and folate metabolism: review of recent evidence. *Nutrition reviews*, 59: 215-235.
- MROCZKOWSKA JE, GALLA HJ, NALECZ MJ, NALECZ KA. (1997). Evidence for an asymmetrical uptake of L-carnitine in the blood-brain barrier in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 241: 127-131.

- MURTHY M, HAMILTON J, GREINER RS, MORIGUCHI T, SALEM N, KIM HY. (2002). Differential effects of n-3 fatty acid deficiency on phospholipid molecular species composition in the rat hippocampus. *J Lipid Res*, 43: 611-617.
- MUZIK O, JANISSE J, AGER J, SHEN C, CHUGANI DC, CHUGANI HT. (1999). A mathematical model for the analysis of cross-sectional brain glucose metabolism data in children. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23: 589-600.
- NEMETS B, STAHL Z, BELMAKER RH. (2002). Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry*, 159: 477-479.
- NESS AR, GALLACHER JE, BENNETT PD, GUNNELL DJ, ROGERS PJ, KESSLER D, BURR ML. (2003). Advice to eat fish and mood: a randomised controlled trial in men with angina. *Nutr Neurosci*, 6: 63-65.
- NILSSON K, GUSTAFSON L, HULTBERG B. (2001). Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16: 609-614.
- NOAGHIUL S, HIBBELN JR. (2003). Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry*, 160: 2222-2227.
- NORDVIK I, MYHR KM, NYLAND H, BJERVE KS. (2000). Effect of dietary advice and n-3 supplementation in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand*, 102: 143-149.
- O'BRIEN KO, ZAVALETA N, ABRAMS SA, CAULFIELD LE. (2003). Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy. *Am J Clin Nutr*, 77: 924-930.
- O'CONNOR DL, HALL R, ADAMKIN D *et al.* (2001). Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics*, 108: 359-371.
- ORGOGOZO JM, DARTIGUES JF, LAFONT S *et al.* (1997). Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris)*, 153: 185-192.
- ORNOY A, RATZON N, GREENBAUM C, WOLF A, DULITZKY M. (2001). School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab, Suppl 1*: 681-689.
- OTERO G, AGUIRRE D, PORCAYO R, FERNANDEZ T. (1999). Psychological and electroencephalographic study in school children with iron deficiency. *Int J Neurosci*, 99: 113-121.
- OTSUKA M. (2000). [Analysis of dietary factors in Alzheimer's disease: clinical use of nutritional intervention for prevention and treatment of dementia]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 37: 970-973.
- OTSUKA M, YAMAGUCHI K, UEKI A. (2002). Similarities and differences between Alzheimer's disease and vascular dementia from the viewpoint of nutrition. *Ann NY Acad Sci*, 977: 155-161.
- OTTO SJ, DE GROOT RH, HORNSTRA G. (2003). Increased risk of postpartum depressive symptoms is associated with slower normalization after pregnancy of the functional docosahexaenoic acid status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 69: 237-243.
- PALEOLOGOS M, CUMMING R, LAZARUS R. (1998). Cohort study of vitamin C intake and cognitive impairment. *Am J Epidemiol*, 148: 45-50.
- PEET M, LAUGHARNE JD, MELLOR J, RAMCHAND CN. (1996). Essential fatty acid deficiency in erythrocyte membranes from chronic schizophrenic patients, and the clinical effects of dietary supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 55: 71-75.
- PEET M, MURPHY B, SHAY J, HORROBIN D. (1998). Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry*, 43: 315-319.
- PEET M, BRIND J, RAMCHAND CN, SHAH S, VANKAR GK. (2001). Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*, 49: 243-251.
- PEET M, HORROBIN DF. (2002). 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*, 59: 913-919.
- PERLMUTER LC, NATHAN DM, GOLDFINGER SH, RUSSO PA, YATES J, LARKIN M. (1988). Triglyceride levels affect cognitive function in noninsulin-dependent diabetics. *J Diabet Complications*, 2: 210-213.
- PERICHON R., BOURRE JM., KELLY JF, ROTH GS. (1998). The role of peroxisomes in aging. *Cell Mol Life Sci*, 54: 641-652.
- PERRIG W, PERRIG P, STAHELIN H. (1997). The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc*, 45: 718-724.
- POLLET S., BOURRE JM, DAUDU O, BAUMANN N. (1971). [Biosynthesis of fatty acids in the microsomes of mouse brain]. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D*, 273: 1426-1429.
- POUMES-BALLHAUT C, LANGELIER B, HOULIER F, ALESSANDRI JM, DURAND G, LATGE C, GUESNET P. (2001). Comparative bioavailability of dietary alpha-linolenic and docosahexaenoic acids in the growing rat. *Lipids*, 36: 793-800.
- PREUX PM, CONDET A, ANGLADE C *et al.* (2000). Parkinson's disease and environmental factors. Matched case-control study in the Limousin region, France. *Neuroepidemiology*, 19: 333-337.
- PREVIC FH. (1999). Dopamine and the origins of human intelligence. *Brain Cogn*, 41: 299-350.
- PURI BK, RICHARDSON AJ, HORROBIN DF *et al.* (2000). Eicosapentaenoic acid treatment in schizophrenia associated with symptom remission, normalisation of blood fatty acids, reduced neuronal membrane phospholipid turnover and structural brain changes. *Int J Clin Pract*, 54: 57-63.
- PURI BK, COUNSELL SJ, HAMILTON G, RICHARDSON AJ, HORROBIN DF. (2001). Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover. *Int J Clin Pract*, 55: 560-563.
- PUSKAS LG, KITAJKA K, NYAKAS C, BARCELO-COBLIJN G, FARKAS T. (2003). Short-term administration of omega 3 fatty acids from fish oil results in increased transthyretin transcription in old rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 1580-1585.
- RAMIREZ M, GALLARDO EM, SOUTO AS, WEISSSEIMER C, GIL A. (2001). Plasma fatty-acid composition and antioxidant capacity in low birth-weight infants fed formula enriched with n-6 and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids from purified phospholipids. *Clin Nutr*, 20: 69-76.
- REUTENS S, SACHDEV P. (2002). Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17: 859-864.
- RICHARDSON AJ, ROSS MA. (2000). Fatty acid metabolism in neurodevelopmental disorder: a new perspective on associations between attention-deficit/hyperactivity disorder, dyslexia, dyspraxia and the autistic spectrum. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 63: 1-9.
- RIGGS KM, SPIRO A, TUCKER K, RUSH D. (1996). Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*, 63: 306-314.
- RIZKATTA S, BELLISTE F, SLAMA G. (2002). Health benefits of low glycaemic index foods, such as pulses in diabetic patients and healthy individuals. *Br J Nutr*, 38: S255-S262.
- ROTSTEIN NP, ILINCHETA DE BOSCHERO MG, GIUSTO NM, AVELDANO MI. (1987). Effects of aging on the composition and metabolism of docosahexaenoate-containing lipids of retina. *Lipids*, 22: 253-260.
- ROSS GW, ABBOTT RD, PETROVITCH H *et al.* (2000). Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*, 283: 2674-2679.

- ROUSSEL V, YI F, JAUBERTEAU MO *et al.* (2000). Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. *J Autoimmun*, 14: 259-265.
- SALEM N, MORIGUCHI T, GREINER RS, MCBRIDE K, AHMAD A, CATALAN JN, SLOTNICK B. (2001). Alterations in brain function after loss of docosahexaenoate due to dietary restriction of n-3 fatty acids. *J Mol Neurosci*, 16: 299-307.
- SALINAS-PIELAGO J, VEGA-DIENSTMAIER J, ROJAS-OBLITAS M. (1998). Effect of biscuits fortified with haem iron on the intellectual status of pre-school children. *Rev Neurol (Paris)*, 27: 400-404.
- SANKAR R, RAI B, PULGER T, SANKAR G, SRINIVASAN T, SRINIVASAN L, PANDAV C. (1994). Intellectual and motor functions in school children from severely iodine deficient regions in Sikkim. *Indian J Pediatr*, 61: 231-236.
- SCHMIDT R, HAYN M, REINHART B *et al.* (1998). Plasma anti-oxidants and cognitive performances in middle-aged and older adults: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *J Am Geriatr Soc*, 46: 1407-1410.
- SEIDMAN MD, KHAN MJ, TANG WX, QUIRK WS. (2002). Influence of lecithin on mitochondrial DNA and age-related hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 127: 138-144.
- SERDARU M, HAUSSER-HAUW C, LAPLANE D *et al.* (1988). The clinical spectrum of alcoholic pellagra encephalopathy. A retrospective analysis of 22 cases studied pathologically. *Brain*, 111: 829-842.
- SEVERUS WE, LITTMAN AB, STOLL AL. (2001). Omega-3 fatty acids, homocysteine, and the increased risk of cardiovascular mortality in major depressive disorder. *Harv Rev Psychiatry*, 9: 280-293.
- SHAPIRO H. (2003). Could n-3 polyunsaturated fatty acids reduce pathological pain by direct actions on the nervous system? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 68: 219-224.
- SILVERS KM, SCOTT KM. (2002). Fish consumption and self-reported physical and mental health status. *Public Health Nutr*, 5: 427-431.
- SIMONS M, KELLER P, DICHGANS J, SCHULZ JB. (2001). Cholesterol and Alzheimer's disease: is there a link? *Neurology*, 57: 1089-1093.
- SINGH I, MOSER AE, GOLDFISCHER S, MOSER HW. (1984). Lignoceric acid is oxidized in the peroxisome: implications for the Zellweger cerebro-hepato-renal syndrome and adrenoleukodystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 81: 4203-4207.
- SLAMA G. (2001). Y a-t-il encore des glucides interdits ? *Cah Nutr Diet*, 36: 317-321.
- SOUTHON S, WRIGHT A, FINGLAS P, BAILEY A, LOUGHRIDGE J, WALKER A. (1994). Dietary intake and micronutrient status in adolescents: effect of vitamin and trace element supplementation on indices of status and performance tests of verbal and non-verbal intelligence. *Br J Nutr*, 71: 897-918.
- STACEWICZ-SAPUNTZAKIS M, BOWEN PE, HUSSAIN EA, DAMAYANTI-WOOD BI, FARNSWORTH NR. (2001). Chemical composition and potential health effects of prunes: a functional food? *Crit Rev Food Sci Nutr*, 41: 251-286.
- STEVENS L, ZHANG W, PECK L, KUCZEK T, GREVSTAD N, MAHON A, ZENTALL SS, ARNOLD LE, BURGESS JR. (2003). EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids*, 38: 1007-1021.
- STIO M, LUNGI B, LANTOMASI T, VINCENZINI MT, TREVES C. (1993). Effect of vitamin D deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on metabolism and D-glucose transport in rat cerebral cortex. *J Neurosci Res*, 35: 559-566.
- STOLL RP, BRETTELER MM, OTT A, POLS HA, LAMBERTS SW, GROBBEE DE, HOFMAN A. (1997). Insulin and cognitive function in an elderly population. *The Rotterdam Study Diabetes Care*, 20: 792-795.
- STOLL AL, SEVERUS WE, FREEMAN MP *et al.* (1999). Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 56: 407-412.
- STRACHAN M, DEARY I, EWING F, FRIER B. (1997). Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? *Diabetes Care*, 20: 438-445.
- SU KP, HUANG SY, CHIU CC, SHEN WW. (2003). Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13: 267-271.
- SUGANUMA H, HIRANO T, ARIMOTO Y, INAKUMA T. (2002). Effect of tomato intake on striatal monoamine level in a mouse model of experimental Parkinson's disease. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 48: 251-254.
- TAKEUCHI T, FUKUMOTO Y, HARADA E. (2002). Influence of a dietary n-3 fatty acid deficiency on the cerebral catecholamine contents, EEG and learning ability in rat. *Behav Brain Res*, 131: 193-203.
- TAMURA T, GOLDENBERG RL, RAMEY SL, NELSON KG, CHAPMAN VR. (2003). Effect of zinc supplementation of pregnant women on the mental and psychomotor development of their children at 5 years of age. *Am J Clin Nutr*, 77: 1512-1516.
- TANG JP, MELETHIL S. (1995). Effect of aging on the kinetics of blood-brain barrier uptake of tryptophan in rats. *Pharm Res*, 12: 1085-1091.
- TANSKANEN A, HIBBELN JR, TUOMILEHTO J *et al.* (2001). Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. *Psychiatr Serv*, 52: 529-531.
- TAYARANI I, CLOEZ I, LEFAUCONNIER JM, BOURRE JM. (1989). Sodium-dependent high-affinity uptake of taurine by isolated rat brain capillaries. *Biochim Biophys Acta*, 985: 168-172.
- THATCHER B, DOHERTY A, ORVISKY E, MARTIN B, HENKIN R. (1998). Gustin from human parotid saliva is carbonic anhydrase VI. *Biochem Biophys Res Commun*, 29: 635-641.
- TIEMEIER H, VAN TUIJL HR, HOFMAN A, KILIAAN AJ, BRETTELER MM. (2003). Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr*, 78: 40-46.
- TRENT J, WATTS R, HARGROVE M. (2001). Human neuroglobin, a hexacoordinate hemoglobin that reversibly binds oxygen. *J Biol Chem*, 276: 30106-30110.
- TSUKADA H, KAKIUCHI T, FUKUMOTO D, NISHIYAMA S, KOGA K. (2000). Docosahexaenoic acid (DHA) improves the age-related impairment of the coupling mechanism between neuronal activation and functional cerebral blood flow response: a PET study in conscious monkeys. *Brain Res*, 862: 180-186.
- UAUY R, BIRCH E, BIRCH D, PEIRANO P. (1992). Visual and brain function measurements in studies of n-3 fatty acid requirements of infants. *J Pediatr*, 120: S168-S180.
- UAUY R, HOFFMAN DR, PEIRANO P, BIRCH DG, BIRCH EE. (2001). Essential fatty acids in visual and brain development. *Lipids*, 36: 885-895.
- UAUY R, HOFFMAN D, MENA P, LLANOS A, BIRCH E. (2003). Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J Pediatr*, 143: S17-S25.
- UDANI PM. (1992). Protein energy malnutrition (PEM), brain and various facets of child development. *Indian J Pediatr*, 59: 165-186.
- UHE AM, COLLIER GR, O'DEA K. (1992). A comparison of the effects of beef, chicken and fish protein on satiety and amino acid profiles in lean male subjects. *J Nutr*, 122: 467-472.
- VALEIX P, ZAREBSKA M, PREZIOSI P, GALAN P, PELLETIER B, HERBERG S. (1999). Iodine deficiency in France. *Lancet*, 353: 1766-1767.
- VALLAT JM, BOURRE JM, DUMONT O, LEBOUTET MJ, LOUBET A, CORVISIER N, DUMAS M. (1985). Case of dementia and myoclonia in an adult associated with anomalies in polyunsaturated fatty acids in leukocytes and peripheral nerve. An ultrastructural study of peripheral nerve. *Eur Neurol*, 24: 208-216.
- VAN ASSELT D, PASMAN J, VAN LIER H *et al.* (2001). Cobalamin supplementation improves cognitive and cerebral function in older, cobalamin-deficient persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56: M775-M779.

- VANHANEN M, KOIVISTO K, KUUSISTO J. (1998). Cognitive function in an elderly population with persistent impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 21: 398-402.
- VERMOREL M, BITAR A, VERNET J, VERDIER E, COUDERT J. (2003). The extent to which breakfast covers the morning energy expenditure of adolescents with varying levels of physical activity. *Eur J Clin Nutr*, 57: 310-315.
- VON SCHLENCK U, BENDER-GOTZE C, KOLETZKO B. (1997). Persistence of neurological damage induced by dietary vitamin B-12 deficiency in infancy. *Arch Dis Child*, 77: 137-139.
- WAHLIN A, HILL R, WINBLAD B, BACKMAN L. (1996). Effects of serum vitamin B12 and folate status on episodic memory performance in very old age: a population-based study. *Psychol Aging*, 11: 487-496.
- WAINWRIGHT PE. (2002). Dietary essential fatty acids and brain function: a developmental perspective on mechanisms. *Proc Nutr Soc*, 61: 61-69.
- WALLIN MS, RISSANEN AM. (1994). Food and mood: relationship between food, serotonin and affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*, Suppl 377: 36-40.
- WEBER M, DIB M. (2003). Acide folique et prevention des anomalies de fermeture du tube neural chez la femme epileptique traitée. *Rev Neurol (Paris)*, 159: 165-170.
- WENK GL. (1989). An hypothesis on the role of glucose in the mechanism of action of cognitive enhancers. *Psychopharmacology*, 99: 431-438.
- WIEGAND RD, KOUTZ CA, STINSON AM, ANDERSON RE. (1991). Conservation of docosahexaenoic acid in rod outer segments of rat retina during n-3 and n-6 fatty acid deficiency. *J Neurochem*, 57: 1690-1699.
- WHITE LR, PETROVITCH H, ROSS GW *et al.* (2000). Brain aging and midlife tofu consumption. *J Am Al Nutr*, 19: 242-255.
- WOLFE BE, METZGER ED, STOLLAR C. (1997). The effects of dieting on plasma tryptophan concentration and food intake in healthy women. *Physiol Behav*, 61: 537-541.
- WURTMAN JJ. (1985). Neurotransmitter control of carbohydrate consumption. *Ann NY Acad Sci*, 443: 145-151.
- WURTMAN RJ, WURTMAN JJ, REGAN MM, McDERMOTT JM, TSAY RH, BREU JJ. (2003). Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *Am J Clin Nutr*, 77: 128-132.
- XIMENES DS, LAVIALLE F, GENDROT G, GUESNET P, ALESSANDRI JM, LAVIALLE M. (2002). Glucose transport and utilization are altered in the brain of rats deficient in n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurochem*, 81: 1328-1337.
- YAMADA K, YAMADA Y, FUKUDA M, YAMADA S. (1999). Bioavailability of dried asakusanori (porphyra tenera) as a source of Cobalamin (vitamin B-12). *Int J Vitam Nutr*, 69: 412-418.
- YANG J, CHEN ZY, CUNNANE SC. (1994). Application of the balance method to determining accumulation, metabolism, and apparent oxidation of linoleic and alpha-linolenic acids in the pregnant rat. *Metabolism*, 43: 940-944.
- YEHUDA S, RABINOVITZ S, CARASSO RL, MOSTOFKY DI. (1996). Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patients quality of life. *Int J Neurosci*, 87: 141-149.
- YEHUDA S, RABINOVITZ S, CARASSO RL, MOSTOFKY DI. (2000). Fatty acid mixture counters stress changes in cortisol, cholesterol, and impair learning. *Int J Neurosci*, 101: 73-87.
- YODIM MB, YEHUDA S. (2000). The neurochemical basis of cognitive deficits induced by brain iron deficiency: involvement of dopamine-opiate system. *Cell Mol Biol*, 46: 491-500.
- YODIM K, JOSEPH J. (2001). A possible emerging role of phytochemicals in improving age-related neurological dysfunctions: a multiplicity of effects. *Free Radic Biol Med*, 30: 583-594.
- YOUYOU A, DURAND G, PASCAL G, PICIOTTI M, DUMONT O, BOURRE JM. (1986). 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*, 46: 224-228.
- ZANARINI MC, FRANKENBURG FR. (2003). omega-3 Fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry*, 160: 167-169.
- ZEROUGA M, BEAUGE F, NIEL E, DURAND G, BOURRE JM. (1991). Interactive effects of dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids and chronic ethanol intoxication on synaptic membrane lipid composition and fluidity in rats. *Biochim Biophys Acta*, 1086: 295-304.
- ZHANG H, HAMILTON JH, SALEM NJ, KIM HY. (1998). N-3 fatty acid deficiency in the rat pineal gland: effects on phospholipid molecular species composition and endogenous levels of melatonin and lipoxigenase products. *J Lipid Res*, 39: 1397-1403.
- ZITTERMANN A. (2003). Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*, 89: 552-572.