

## Développement du cerveau et acides gras polyinsaturés

Jean-Marie BOURRE

Unité de Neuro-Pharmaco-Nutrition, INSERM U.26  
200, rue du Faubourg Saint-Denis, 75475 Paris Cedex 10

### Note liminaire

Le cerveau constitue l'organe présentant la plus forte concentration en lipides, juste après les masses adipeuses. Ces lipides sont presque exclusivement structuraux, c'est-à-dire qu'ils participent aux architectures des membranes biologiques et, par conséquent, à leurs fonctions.

Ces lipides sont, pour leur majorité, formés d'acides gras saturés, mono-insaturés et polyinsaturés. Les acides gras saturés et mono-insaturés sont présents en quantités importantes, spécialement comme conséquence de la présence d'une membrane particulière, la myéline. Ils sont synthétisés dans le cerveau, mais une origine hépatique, voire nutritionnelle, n'est pas exclue [1,2]. Quelques maladies héréditaires (du domaine de la neuropédiatrie) touchant soit la synthèse, soit la dégradation, soit le renouvellement de ces acides gras, sont généralement mortelles (parmi lesquelles se distinguent les maladies peroxysomales).

Les acides gras polyinsaturés présents dans le cerveau sont ceux des familles  $\omega 6$  et  $\omega 3$ . Ils sont constitués de très longues chaînes dérivées des acides gras indispensables, les acides linoléique et alpha-linolénique. Seuls ces acides gras seront abordés dans cet article, car clairement en relation avec l'alimentation. La période périnatale nécessite une attention particulière, dans la mesure où les besoins en acides gras polyinsaturés sont importants à ce moment de la vie pour assurer, notamment, l'élaboration des structures nerveuses. Chez l'homme, pendant la période périnatale, la quantité d'acides gras polyinsaturés qui se dépose dans le cerveau est considérable.

Il n'en reste pas moins vrai que le renouvellement de ces acides gras doit être assuré pendant la vie durant, et qu'ils présentent un intérêt particulier dans le cadre de la prévention et du traitement de certaines pathologies.

#### Point de nomenclature

Une note de l'Académie Nationale de Médecine (juin 1995, groupe de terminologie) définit les concepts d'acides gras essentiels indispensables, et clarifie la nomenclature en (n-X) et  $\omega X$ .

Par définition, un acide gras indispensable ne peut pas être synthétisé par l'organisme. Il s'agit des acides linoléique et alpha-linolénique. Un acide gras est essentiel quand il est essentiel dans la pérennité d'une fonction biologique, à quelque niveau que ce soit (structure, biochimie, physiologie, fonctions éventuellement supérieures) : sont alors concernés les acides gras des familles linoléique et alpha-linolénique. La nomenclature (n-6) et (n-3) n'est pas retenue, pour ne garder que la nomenclature  $\omega 6$  et  $\omega 3$ .

D'autre part, le substantif «polyéthylénique» devrait remplacer «polyinsaturé».

Principalement dans le foie, les deux précurseurs alimentaires, les acides linoléique et alpha-linolénique, sont transformés en chaînes plus longues et plus insaturées par des enzymes, plusieurs désaturases et des élongases. On admet que la première enzyme impliquée dans cette chaîne métabolique, la delta-6-désaturase, contrôle les cinétiques. Or, dans la période périnatale, il semble que son activité soit insuffisante pour fournir la quantité d'acides gras polyinsaturés nécessaire à l'élaboration des membranes, y compris cérébrales. De plus, par exemple, les acides gras indispensables (et pas seulement essentiels) pour le cerveau seraient les très longues chaînes, éventuellement synthétisées par le foie.

Il est par conséquent logique de considérer que les très longues chaînes sont conditionnellement indispensables (tout en restant essentielles) ; il convient donc qu'elles soient apportées par l'alimentation.

### Expérimentation sur des modèles animaux

Ces dernières années, les recherches réalisées sur les modèles animaux ont permis de montrer un grand nombre de phénomènes qui ont été confirmés sur les êtres humains (en effet, il est impossible de réaliser des biopsies sur le cerveau humain afin d'y mesurer les effets de certains paramètres nutritionnels ; l'expérimentation animale est donc une obligation).

Les principaux résultats obtenus ont été détaillés dans une revue précédente de ce journal [3]. Il est toutefois intéressant de rappeler les principaux aspects, notamment ceux concernant la carence en acide alpha-linolénique.

Une carence en acide alpha-linolénique altère la composition biochimique, l'architecture et le fonctionnement des membranes du cerveau. Cette carence provoque des perturbations dramatiques dans la composition des membranes, en particulier du système nerveux, ainsi que dans leur fluidité. La vitesse de récupération, après arrêt de la carence, est extrêmement lente : elle demande de nombreux mois chez l'animal, donc probablement plusieurs années chez l'homme. Mais, en revanche, elle est rapide pour d'autres organes comme le foie. Il est curieux de constater que les cellules des microvaisseaux cérébraux présentent, elles aussi, une vitesse de récupération très lente, bien qu'elles soient en contact avec des lipoprotéines plasmatiques de composition redevenue normale (car elles sont élaborées par le foie qui récupère très vite).

Les animaux carencés en acide alpha-linolénique présentent une tolérance et une dépendance alcoolique perturbée ; ils sont plus fragiles face aux neurotoxiques, l'efficacité de leur barrière hémato-encéphalique est restreinte dans certaines régions du cerveau. Enfin, le renouvellement des protéines cérébrales est altéré.

La nature des acides gras membranaires, issus pour partie de l'alimentation, commande les activités enzymatiques dans de nombreux organes ; le cerveau n'échappe pas à la règle générale. Mais la famille alpha-linolénique joue un rôle particulier.

Par exemple, il est extrêmement intéressant de constater que l'enzyme, sans doute la plus importante à la fois quantitativement et quali-

tativement dans l'organisme, la Na-K-ATPase est diminuée de moitié dans les terminaisons nerveuses d'animaux soumis à un régime déficient en acide alpha-linolénique. Or, cette enzyme possède comme fonction principale d'assurer le contrôle des transports ioniques provoqués par la transmission nerveuse. Elle consomme approximativement 50% de l'énergie utilisée par le cerveau. Cet organe, chez l'homme adulte, ne représente que 2% du poids du corps, mais consomme pour l'ensemble de ses besoins 20% de l'énergie utilisée par le corps entier. C'est-à-dire que 10% de la totalité de l'énergie consommée par tout l'organisme humain au repos servent à faire fonctionner cette seule enzyme cérébrale. Les perturbations au niveau de l'ATPase altèrent probablement les conductions nerveuses.

En effet, une pénurie alimentaire simultanée en acide linoléique et alpha-linolénique altère les capacités d'apprentissage des animaux avant de les affaiblir, puis de les tuer. Une carence de l'un d'eux s'avère moins catastrophique : l'absence d'acide alpha-linolénique perturbe peu la motricité, affecte légèrement l'activité et l'émotivité, mais elle altère gravement les performances d'apprentissage.

Encore plus préoccupant : si on donne une alimentation normale à des animaux qui ont été nourris avec une alimentation carencée, petit à petit, en plusieurs mois, leurs structures cérébrales finissent par recouvrer une composition chimique normale. Mais, malgré cela, ils restent moins aptes à apprendre. Ces perturbations comportementales sont à mettre en relation avec une réduction spécifique de certains neuromédiateurs dans le cortex frontal, mais pas dans d'autres régions. Il est intéressant de déterminer si la carence en acide alpha-linolénique touche plus particulièrement certains circuits neuronaux.

Les effets de la déficience en acide alpha-linolénique sur les fonctions neuromusculaires et cognitives ont été plus particulièrement analysés au travers de divers tests [4]. Les effets de la carence en acide alpha-linolénique ont été affinés en estimant un ensemble de paramètres comportementaux définissant un concept : l'habituation.

### **Teneurs en 18:3 $\omega$ 3 et rapport 18/2 $\omega$ 6/18:3 $\omega$ 3 du lait et statut en acide docosahexaénoïque (DHA) du prématuré**

Sur les plans biochimique, physiologique, métabolique et clinique, il est indispensable

de distinguer d'une part les enfants prématurés et, d'autre part, ceux qui sont nés à terme. En effet, les premiers ne bénéficient pas de tissu adipeux de réserve ; ils dépendent donc étroitement des apports nutritionnels. En revanche, les tissus adipeux des seconds peuvent, dans une certaine mesure, subvenir aux besoins du nouveau-né, à condition que sa mère, pendant la gestation (c'est-à-dire pendant la mise en place du tissu adipeux de réserve du fœtus) ait absorbé les acides gras de manière judicieuse.

### **Enfants prématurés et de petit poids**

Chez l'enfant prématuré, les différences de statut en acide docosahexaénoïque les plus marquées ont été d'abord démontrées en comparant à l'allaitement maternel un lait infantile déséquilibré en acides gras polyinsaturés précurseurs.

Ainsi, un enfant prématuré a reçu un lait adapté dont les lipides contenaient un rapport 18:2 $\omega$ 6/18:3 $\omega$ 3 de 66 (18:3 $\omega$ 3 = 0,4% des acides gras totaux) pendant quatre mois entre sa naissance et son décès. La phosphatidyl-éthanolamine du cerveau et de la rétine présentait un rapport 22:6 $\omega$ 3/20:4 $\omega$ 6 diminué de moitié par rapport à celle d'enfants nés à terme et d'un âge corrigé équivalent. Cette réduction portait spécifiquement sur le 22:6 $\omega$ 3 et s'accompagnait d'une augmentation de la teneur en 22:5 $\omega$ 6 (témoignant par conséquent d'une réelle carence alimentaire en acides gras  $\omega$ 3 [5]).

De telles modifications de composition en acides gras s'accompagnent d'une altération du développement des fonctions visuelles. Par exemple, des enfants prématurés de faible poids (1000 à 1500 grammes à la naissance entre la 28<sup>e</sup> et la 33<sup>e</sup> semaine de grossesse) ont reçu soit le lait maternel, soit un lait adapté (24% de 18:2 $\omega$ 6 et seulement 0,5% de 18:3 $\omega$ 3). Après 5 à 9 semaines d'allaitement, la teneur en acide docosahexaénoïque des lipides totaux d'hématies est diminuée de 27% chez les enfants ayant reçu le lait « adapté ». Des anomalies dans le développement des fonctions visuelles sont mesurables par électrorétinogramme et contrôle de l'acuité visuelle.

Après sept mois d'allaitement (âge corrigé de quatre mois), les différences de composition sont encore plus accentuées, l'altération de l'acuité visuelle reste détectable [6,7].

### **Enfants nés à terme**

Des effets similaires à ceux observés chez les enfants prématurés sur le développement de l'acuité visuelle ont été rapportés chez l'enfant né à terme allaité pendant quatre mois avec ces formules renfermant une faible quantité de 18:3 $\omega$ 3 [6,8].

### **Une alimentation adaptée (même contenant de l'acide alpha-linolénique) ne permet pas au cerveau de présenter des compositions normales en acides gras polyinsaturés à très longues chaînes (en particulier de la famille $\omega$ 3)**

Dans une étude [9] portant sur 35 enfants nés à terme et décédés entre l'âge de 2 et 48 semaines, l'enquête alimentaire rétrospective a permis de répartir ces enfants selon les modes d'allaitement. La teneur en acide docosahexaénoïque s'accroît progressivement chez les enfants allaités au sein, contrairement aux enfants allaités au biberon, pour lesquels cette teneur demeure inchangée. La teneur en acide docosahexaénoïque des lipides des hématies est liée à celle du cortex cérébral et constitue donc un facteur prédictif pour le cerveau chez l'enfant.

En revanche, la teneur de l'acide arachidonique dans les structures nerveuses est peu sensible au type d'allaitement suivi. La teneur en 20:4 $\omega$ 6 dans les lipides du cortex cérébral n'évolue qu'en fonction de l'âge, indépendamment du type d'allaitement. Mais dans cette étude, seule la composition du cerveau total a été déterminée, et non pas celle de ses diverses structures cellulaires et subcellulaires, dont on sait que leurs métabolismes, rôles et compositions sont très différents ; les classes de phospholipides n'ont pas été spécifiquement étudiées. Il est possible que l'absence de différence observée soit cachée, et que certaines structures biologiques ou moléculaires soient fortement altérées.

À la suite des expériences réalisées chez les modèles animaux et de ces observations chez les enfants, deux questions se posent :

- La diminution de la teneur en 22:6 $\omega$ 3 constatée dans les lipides des hématies et des diverses structures nerveuses des enfants allaités au biberon a-t-elle un retentissement sur le plan biochimique, physiologique et comportemental, comme cela a été précédemment

montré dans des situations de déséquilibre en acides gras polyinsaturés (apport faible en  $18:3\omega3$  et rapport  $18:2\omega6/18:3\omega3$  élevé) ? -Est-il possible d'obtenir chez ces enfants un statut en  $22:6\omega3$  comparable à celui des enfants allaités au sein, à partir de la seule ingestion du précurseur, l'acide alpha-linolénique, ou bien ce statut est-il en relation directe avec l'apport alimentaire en acide docosahexaénoïque ?

### Composition du lait de femme et des laits adaptés

Pour diverses raisons, en particulier technologiques (difficulté des dosages en chromatographie en phase gazeuse), les très longues chaînes polyinsaturées (en particulier  $\omega3$ ) ont été négligées jusqu'à une date récente. Or, le lait maternel humain renferme des quantités non négligeables de dérivés à longues chaînes des séries  $\omega6$  et  $\omega3$  ; les deux principaux acides gras sont le  $20:4\omega6$  et le  $22:6\omega3$  ; ils constituent, en moyenne, respectivement 0,5 et 0,3% des acides gras totaux [10,11]. Cette relative constance de composition fait que le lait maternel est préconisé, en particulier pour les prématurés.

Si on se réfère à une consommation de 170 ml de lait par jour et par kilo de poids corporel, l'enfant nouveau-né absorbe chaque jour plus de 100 mg de ces deux acides gras ; chiffre qui représente environ dix fois la quantité déposée dans le cerveau.

### Les seuls précurseurs ne sont pas suffisants

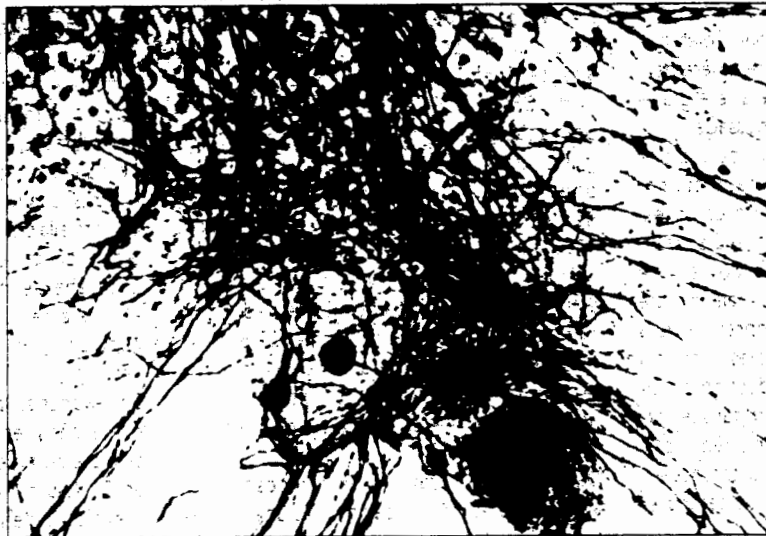
Les laits infantiles (à deux exceptions près, en France) ne contiennent pas d'acides gras polyinsaturés à très longues chaînes. De ce fait, l'enfant allaité artificiellement ne peut théoriquement couvrir ses besoins en dérivés à longues chaînes qu'en les synthétisant lui-même à partir des précurseurs ; ce qui ne semble pas être le cas.

En effet, des études montrent que les teneurs en  $20:4\omega6$  et en  $22:6\omega3$  des phospholipides plasmatiques et des hématies des enfants allaités au biberon sont inférieures à celles des enfants allaités au sein. Par conséquent, cette constatation suggère que les nouveau-nés possèdent une capacité de synthèse endogène insuffisante, compte tenu de leurs besoins.

Les résultats de Chirouze [12] sont particulièrement démonstratifs et concernent les prématurés (de poids correspondant à la durée de gestation). Par rapport aux enfants nourris au lait de femme, ceux qui reçoivent des laits adaptés dépourvus de très longues chaînes ont des phospholipides des hématies qui contiennent moins de DHA. Par ailleurs, des nourrissons recevant des laits adaptés contenant les acides arachidoniques et le DHA ont des hématies dont la teneur en acide docosa-

hexaénoïque de la famille  $\omega3$ .

En revanche, les acides gras polyinsaturés à très longues chaînes (en particulier les acides arachidoniques et l'acide docosahexaénoïque) ne sont présents que dans le règne animal, tout au moins en quantités utiles, sauf modification ou sélection génétique de certaines espèces (les algues notamment). La source d'approvisionnement n'est donc pas aisée. De ce fait, au moins dans un premier temps, sont utilisées les huiles de poisson qui apportent des acides gras de la famille  $\omega3$ .



Neurones et neurites. Coloration technique de Biechowsky et Gros.

hexaénoïque reste stable (ce qui n'est pas le cas de ceux qui reçoivent des laits adaptés ne contenant pas ces très longues chaînes).

Par ailleurs, chez des nourrissons nés à terme, de poids normal et suivis pendant huit semaines, les acides gras à très longues chaînes du plasma sont quantitativement stables chez les sujets nourris au sein, alors que l'acide arachidonique et l'acide docosahexaénoïque diminuent chez ceux recevant un lait adapté non supplémenté en très longues chaînes. Par conséquent, les précurseurs ne sont pas suffisants pour permettre au nourrisson d'élaborer la totalité des très longues chaînes dont il a besoin [13].

Les acides gras indispensables précurseurs (acides linoléique et alpha-linolénique) sont présents dans le monde végétal. La satisfaction

des besoins en acide alpha-linolénique de la nourrisson a donc été réalisée en utilisant des huiles végétales qui contiennent simultanément les deux acides gras (les huiles de colza et de soja) plutôt qu'en utilisant des huiles qui ne contiennent que de l'acide oléique.

Les principaux résultats obtenus montrent que la supplémentation de l'aliment lacté avec du  $18:3\omega3$  (même jusqu'à 5% des acides gras totaux ou 2% des calories ingérées) ne permet pas d'éviter la décroissance de la teneur en  $22:6\omega3$  dans les phospholipides plasmatiques et les hématies au cours des premières semaines de vie chez l'enfant prématuré nourri avec un lait adapté. Seule une supplémentation avec des huiles de poisson présentant une quantité de  $22:6\omega3$  voisine de celle du lait de femme (0,2-0,4% des acides gras totaux) permet d'obtenir le maintien d'une teneur normale et durable de l'acide docosahexaénoïque.

## Les essais de complémentation avec les huiles de poisson

### Enfants prématurés

Il est important de noter que la déficience en acides gras à très longues chaînes carbonées de la famille  $\omega3$  induit des modifications d'amplitude beaucoup plus faible que les carences en son précurseur, l'acide alpha-linolénique.

Les premiers essais réalisés avec les huiles de poisson ont porté principalement sur l'enfant prématuré de faible poids [14].

Par ailleurs [6-8], après six semaines d'expérimentation, l'enfant recevant le lait adapté contenant de l'huile de poisson présente des

Tableau 1. Composition des phosphatidyl-cholines des hématies de prématurés.

	Contrôle + 18:2, 18:3	AGPI TLC + 18:2, 18:3, 20:4, 22:6
20:4 $\omega$ 6	8,1	8,8
22:5 $\omega$ 6	0,8	0,4
22:6 $\omega$ 3	1,8	2,6

D'après Griebemeskel, 1995 [23].

paramètres électrophysiologiques de la fonction rétinienne comparables à ceux de l'enfant allaité au sein. La présence d'acide eicosapentaénoïque (20:5 $\omega$ 3) dans les huiles de poisson pourrait cependant limiter leur utilisation en nutrition infantile. En effet, la présence de cet acide gras pourrait être responsable de la diminution de la teneur en acide arachidonique (20:4 $\omega$ 6) des lipides plasmatiques et des hématies chez l'enfant prématuré recevant une huile de poisson [14,15]. Cette diminution pourrait s'accompagner d'une réduction de la croissance (poids corporel et périmètre crânien) et du développement psychomoteur de l'enfant (index de Bayley) [14], suggérant qu'il serait nécessaire d'intégrer les acides gras polyinsaturés à très longues chaînes de la famille  $\omega$ 3 dans les laits de remplacement supplémentés en acides gras polyinsaturés à très longues chaînes de la famille  $\omega$ 3. Cependant, d'autres auteurs, s'ils confirment les effets bénéfiques à court terme des huiles de poisson, ne trouvent pas de modifications défavorables à long terme [13] des paramètres de croissance chez l'enfant prématuré dont le lait adapté est additionné d'huile de poisson [16].

### Enfants nés à terme

Ces différences de composition des hématies et des lipides plasmatiques liées au type d'allaitement se retrouvent chez l'enfant né à terme. L'augmentation de la teneur en 18:3 $\omega$ 3 du lait jusqu'à 2% de l'apport calorique total ne permet pas de maintenir une teneur en 22:6 $\omega$ 3 des phospholipides plasmatiques et érythrocytaires comparable à celle des enfants recevant le lait maternel [17,18]. Seule l'introduction d'acide docosahexaénoïque assure le maintien de ce statut en acides gras polyinsaturés  $\omega$ 3 [19]. Chez l'enfant né à terme, en dépit d'un apport convenable en acides gras indispensables pré-curseurs (les acides linoléique et alpha-linolénique) correspondant aux recommandations

nutritionnelles, sont observées des teneurs significativement inférieures en 20:4 $\omega$ 6 (-16%) et en 22:6 $\omega$ 3 (-50%) dans la phosphatidyl-éthanolamine des hématies après 4,5 à 6 mois d'allaitement artificiel, en comparaison avec l'enfant recevant le lait maternel.

Cependant, des controverses se sont récemment développées, remettant en cause la relation entre la teneur en acide docosahexaénoïque des hématies et le niveau d'acuité visuelle [18,20]. Ainsi [18], un apport alimentaire de 18:3 $\omega$ 3 à raison de 1% des calories totales assure un développement de l'acuité visuelle de l'enfant allaité artificiellement comparable à celui de l'enfant allaité au sein, ceci bien que la teneur en acide docosahexaénoïque des hématies soit inférieure.

Quoi qu'il en soit [15], chez des enfants nés à terme de poids normal, nourris pendant trente semaines avec divers aliments lactés, le taux d'acide docosahexaénoïque dans les érythrocytes est maintenu à un niveau égal ou supérieur à celui d'enfants nourris au sein, alors que chez ceux recevant une formule dépourvue de très longues chaînes, ce taux diminue. D'autre part, les performances visuelles des enfants nourris au sein et recevant un lait adapté supplémenté en huile de poisson sont voisines et meilleures que celles

d'enfants recevant un lait adapté ne contenant pas de très longues chaînes.

### Complémentation harmonieuse avec les $\omega$ 3 et les $\omega$ 6

Mais il existe une relation entre les acides gras  $\omega$ 3 et  $\omega$ 6 d'une part et, d'autre part, le périmètre crânien et le poids à la naissance [21,22], c'est-à-dire que ces acides gras sont tous les deux marqueurs (la conséquence), à moins qu'ils ne soient, par leur absence ou leur diminution, la cause d'anomalies à l'occasion de carence.

Un travail [23] souligne, chez les prématurés, que la seule addition d'acide docosahexaénoïque dans les laits adaptés, sans acide arachidonique, peut être préjudiciable pour le développement du nourrisson. En effet, la présence d'acide docosahexaénoïque réduit la conversion de l'acide linoléique en acide alpha-linolénique qui est, de ce fait, réduit dans les hématies.

Il convient donc d'apporter simultanément non seulement les acides linoléique et alpha-linolénique, mais aussi le acide docosahexaénoïque et l'acide arachidonique (tableau 1) d'autant que, au moins avec les prématurés, le statut en acide arachidonique est en relation avec la croissance et le périmètre crânien [14]. D'autre part, le quotient intellectuel (mesuré avec le test de Brunet-Lezine) est meilleur chez les enfants nourris au sein et ceux recevant un lait adapté supplémenté en très longues chaînes polyinsaturées que chez ceux recevant un lait ne contenant pas de ces très longues chaînes. Ce résultat est mis en parallèle avec le contenu en acides gras à très longues chaînes dans les laits de femme et adaptés et, par voie de conséquence, leur présence dans les tissus [24] (tableau 2).

Tableau 2. Composition des phospholipides de nourrissons nés à terme âgés de quatre mois.

	Contrôle	Aptamil-Milupan	Lait de femme
<b>Hématies</b>			
20:4 $\omega$ 6	15,1	16,3	14,6
22:6 $\omega$ 3	1,8	4,1	4,1
<b>Plasma</b>			
20:4 $\omega$ 6	6,2	9,0	10,8
22:6 $\omega$ 3	0,9	2,7	2,8

D'après Agostini, 1995.

Mais les huiles de poisson ne contiennent pratiquement pas d'acides  $\omega 6$  à très longues chaînes qui sont pourtant présents dans le lait de femme. Un moyen élégant a récemment été trouvé : il consiste à ajouter dans un lait adapté un extrait de phospholipides d'œufs de poules judicieusement nourries (avec des aliments contenant des acides gras  $\omega 3$ ). Chez des nourrissons nés à terme, ce lait adapté normalise (par rapport aux enfants recevant le lait maternel) les phospholipides sanguins, alors que ce n'est pas le cas avec un lait adapté ne contenant pas les très longues chaînes [19]. Ce lait adapté, enrichi en phospholipides d'œufs, améliore considérablement les teneurs en acide docosahexaénoïque et en acide arachidonique des hématies [12,24].

### Jeunes enfants et adolescents

Les résultats chez les adolescents sont très rares, hormis les études épidémiologiques concernant les types d'alimentation des enfants et des adolescents. Mais dans ce cas, les acides gras polyinsaturés ne sont pas examinés par famille et par longueur de chaîne carbonée.

Point important, il a été montré que le statut neurologique d'enfants de neuf ans est meilleur s'ils ont été nourris au sein, par rapport à ceux qui ont reçu un lait adapté [25]. Les acides gras polyinsaturés à très longues chaînes seraient responsables de cet effet favorable. Le statut en acides gras polyinsaturés des adolescents est la conséquence des aliments qu'ils ont mangé, comme pour les adultes.

### Or, il est préoccupant de constater qu'il existe un déséquilibre de l'alimentation actuelle

Les efforts ont porté sur les acides gras de la famille  $\omega 6$ . Malheureusement, jusqu'à une date récente, la série  $\omega 3$  a été négligée ; de ce fait, les aliments devenus usuels sont trop exclusivement riches en acides gras  $\omega 6$ .

La nourriture actuelle est par conséquent déséquilibrée dans son rapport quantitatif entre les deux séries d'acides gras polyinsaturés : alors que ce rapport  $\omega 3/\omega 6$  est de 1/2 dans les tissus nerveux, il se situe seulement bien en-dessous de 1/15 dans l'alimentation occidentale actuelle. Il doit être rééquilibré par un apport spécifique de produits, en particulier animaux, par exemple ceux de la mer, ou par des huiles de poisson. Les huiles végétales apportant de l'acide alpha-linolénique seront préconisées (soja, colza, noix, germe de blé).

Quantitativement, non seulement les acides gras  $\omega 3$  sont insuffisamment présents dans les aliments mais, de plus, les acides gras  $\omega 6$  présents en trop grande quantité, empêchent la bonne utilisation métabolique de  $\omega 3$ . De ce fait, les quantités trop faibles d'acide alpha-linolénique déjà présentes ne sont pas biodis-

logie et certaines de leurs fonctions. Il est devenu évident, après de multiples controverses non réellement étayées scientifiquement, qu'ils influencent finement l'expression des fonctions supérieures, y compris cognitives, chez les modèles animaux comme chez l'homme.

L'intérêt d'ajouter simultanément des très longues chaînes n'est pas encore totalement démontré quoique fort probable. Il convient de ne pas négliger que la forme moléculaire sous laquelle ils seront fournis n'est pas indifférente (triglycérides ou phospholipides) ; de même que les positions des acides gras sur le squelette de carbone du glycérol.

Concernant l'utilisation des huiles de poisson, la présence d'acides gras saturés et mono-insaturés à très longues chaînes n'est probablement pas neutre (ils peuvent être partiellement éliminés par cristallisation fractionnée, d'où

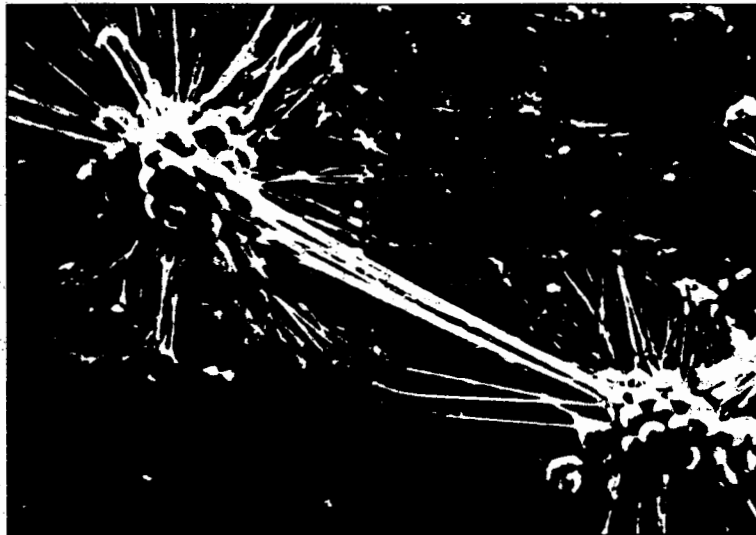
l'obtention d'huiles probablement plus intéressantes, mais plus onéreuses) ; le rapport entre l'acide eicosapentanoïque et l'acide docosahexaénoïque est à préciser (mais le choix de certaines espèces permet de réduire l'acide eicosapentanoïque et, corrélativement, d'augmenter l'acide docosahexaénoïque).

Sur un plan biologique, une question reste en suspens : le maximum d'acide docosahexaénoïque ou d'acide arachidonique correspond-il à l'optimum des fonctions, non seulement membranaires, mais aussi des organes, y compris la

rétilne et le cerveau ? En d'autres termes, quelle est la valeur d'un paramètre dans un tissu qui correspond à la normalité ?

Dans les membranes biologiques, en particulier cérébrales, les rôles très importants des acides gras (en particulier l'acide docosahexaénoïque) restent à être déterminés, aux niveaux moléculaire, structural, biochimique et physiologique.

Les maladies héréditaires entraînant des anomalies dans le métabolisme des acides gras saturés et mono-insaturés constituent un chapitre qui mériterait d'être analysé de manière particulière, d'autant que certaines de ces maladies, notamment peroxyso-males, induisent des anomalies au niveau des acides gras polyinsaturés.



Neurones reliés par fascicules nerveux. Amas de neurones avec prolongements neuritiques.

ponibles de manière optimale, mais seulement réduites.

### Conclusions

Il est donc évident, à la suite d'expérimentations réalisées sur des modèles animaux, et en analysant des observations et des essais cliniques, que les acides gras du cerveau, et plus particulièrement le 22:6 $\omega 3$  mais aussi le 20:4 $\omega 6$ , sont particulièrement sensibles à la qualité des acides gras polyinsaturés présents dans les lipides de l'aliment lacté donné au prématuré et à l'enfant né à terme.

Les acides gras polyinsaturés modulent les structures des membranes du cerveau, et par conséquent leur physico-chimie, leur physio-

## RÉFÉRENCES

- BOURRE JM (1984). Origine des acides gras cérébraux. *Revue Fr des Corps Gras*, 6 : 324-31.
- BOURRE JM (1989). Les acides gras du cerveau : nature, rôle, origine, leur importance alimentaire. *Rev Fr Corps Gras*, 11 : 413-26.
- BOURRE JM, DUMONT O, CLÉMENT M, DURAND G (1995). Les acides gras de la famille alphalinoléique et les structures et fonction du cerveau. *OCL* 254-63.
- FRANCES H, MONIER C, BOURRE JM (1995). Effects of dietary alpha-linolenic acid deficiency on neuromuscular and cognitive functions in mice. *Life sciences*, 57:1935-47.
- MARTINEZ M. (1992) Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr*, 120 : 129-38.
- UAUY R, BIRCH D, PEIRANA P (1992). Visual and brain function measurements in studies of n-3 fatty acid requirements of infants. *J Pediatr*, 120 : 168-80.
- BIRCH D, BIRCH E., HOFFMAN D, UAUY R (1992). Retinal development in very-low-birth-weight infants fed diets differing in omega-3 fatty acids. *Invests, Ophthalmol visual Sci*, 33 : 2365-76.
- BIRCH E, BIRCH D, HOFFMAN D, UAUY R (1992). Dietary essential fatty acid supply and visual acuity development. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*, 33 : 3242-4253.
- MAKRIDES M, NEUMANN MA, BYARD RW, SIMMER K, GIBSON RA (1994). Fatty acid composition of brain, retina and erythrocytes in breast and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr*, 60 : 189-94.
- KOLETZKO B (1992). Fats for brains. *Eur J Clin Nutr*, 46 : S51-62.
- GUESNET P, ANTOINE JM, ROCHETTE de LEMPDES 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 : 700-10.
- CHIROUZE V, LAPILLONNE A, PUTET G, SALLE BL (1994). Red blood cell fatty acid composition in low-birth-weight infants fed either human milk or formula during the first months of life. *Acta Paediatr*, 405 : 70-7.
- DECSI T, THIEL I, KOLETZKO B (1995). Essential fatty acids in full term infants fed breast milk or formula. *Arch Dis Child*, 72 : 23-8.
- CARLSON SE (1994). Lessons learned from randomizing to marine oil-supplemented formulas in nutrition trials. *J Pediatr*, 125 : S33-8.
- MAKRIDES M, NEUMANN M, SIMMER K, PATER J, GIBSON RA (1995). Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet*, 345 : 1463-8.
- UAUY R, HOFFMAN D, BIRCH EE, BIRCH DG, JAMESON DM, TYSON J (1994). Safety and efficacy of omega-3 fatty acids in the nutrition of very low birth weight infants : soy oil and marine oil supplementation of formula. *J Pediatr*, 124 : 612-20.
- CLARK KJ, MAKRIDES M, NEUMANN MA, GIBSON RA (1992). Determination of the optimal ratio of linoleic acid to alpha-linolenic acid in infant formulas. *J Pediatr* 120 : S 151-8.
- INNIS S, NELSON C, RIOUX M, KING D (1994). Development of visual acuity in relation to plasma and erythrocyte and -3 fatty acids in healthy term gestation infants. *Am J Clin Nutr*, 60 : 347-52.
- KOHN G, SAWATZKI G, VAN BIERVLIET JP, ROSSENEU M (1994). Diet and the essential fatty acid status of term infants. *Acta Paediatr Suppl*, 402 : 69-74.
- MAKRIDES M, SIMMER K, GOGGIN M, GIBSON RA (1993). Erythrocyte docosahexaenoic acid correlates with the visual response of healthy, term infants. *Pediatr Res*, 34 : 425-7.
- LEAF AA, LEIGHFIELD MJ, COSTELOE KL, CRAWFORD MA (1992). Factors affecting long-chain polyunsaturated fatty acid composition of plasma choline phosphoglycerides in preterm infants. *J Pediatric Gastro Nutr*, 14 : 300-8.
- FOREMAN-VAN DRONGELEN MMHP, HOUWELINGEN AC, KESTER ADM, HASAART THM, BLANCO CE, HORNSTRA G (1995). Long-chain polyunsaturated fatty acids in preterm infants : status at birth and its influence on postnatal levels. *J Pediatr*, 126 : 611-8.
- 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.
- AGOSTINI C, TROJAN S, BELLU R, GIOVANNI M (1995). Neurodevelopmental quotient of healthy term infants at a 4 months and feeding practice : the role of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Pediatr Res* 38 : 262-6.
- LANTING CI, FIDLER V, HUISMAN M, TOUTWEN BCL, BOERSMA ER (1994). Neurological differences between 9-year-old children fed breast-milk or formula-milk as babies. *Lancet*, 344 : 1319-22.

## OXYDATION DES LIPIDES

### Rôle biologique de la peroxydation des lipides dans le fonctionnement des cellules animales

Jean CHAUDIÈRE

Université de Marne-la-Vallée, 2 rue de la Butte verte, 93166 Noisy-le-Grand, Cedex.

Les effets délétères des hydroperoxydes lipidiques, des radicaux libres auxquels ils donnent naissance en présence de complexes de métaux de transition, et ceux de leurs nombreux sous-produits électrophiles - aldéhydes et époxydes en particulier - sont bien documentés [1]. L'objet de cet exposé n'est donc pas de remettre en question les effets toxiques de la peroxydation incontrôlée des lipides. Cependant, une vision strictement manichéenne de l'impact des peroxydes lipidiques sur la cellule aérobie occulte l'intégration biologique des phénomènes de peroxydation lipidique dans le contrôle de ses fonctions. Nous pourrions souligner le rôle biologique des voies de production enzymatique des hydroperoxydes lipidiques, mais l'analyse serait alors centrée sur le métabolisme de l'acide arachidonique. Compte tenu des régio- et stéréo-spécificités des enzymes impliquées, le message implicite attribuerait un caractère exclusivement délétère aux voies d'oxydation non enzymatique des lipides.

Notre objectif est au contraire de rassembler quelques informations suggérant que nos cellules seraient capables d'exploiter certaines de ces «altérations non spécifiques» à leur profit.

L'expression «peroxydation lipidique» sera donc utilisée ci-dessous pour évoquer l'ensemble des phénomènes d'oxydation non spécifique des lipides, c'est-à-dire ceux qui ne sont pas strictement contrôlés par des enzymes. Cette définition de la peroxydation lipidique n'exclut pas l'implication d'oxydases dans l'étape d'initiation d'une chaîne d'oxydation non spécifique.

### Peroxydation lipidique et renouvellement des lipides membranaires

Les acides gras polyinsaturés de nos phospholipides membranaires estérifient principalement le glycérol en position SN-2, si bien que c'est la phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) qui hydrolyse la fonction ester correspondante et permet de libérer la majorité des acides gras polyinsaturés de la